



Cirugía y riesgo de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Tesis doctoral realizada por:

D. Ignacio Mahillo Fernández

Bajo la dirección de:

Dr D. Jesús de Pedro Cuesta

Junio de 2012

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid



El Dr. Jesús de Pedro Cuesta, director de la tesis doctoral y Jefe del Área de Epidemiología Aplicada del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III)

INFORMA:

Que D. Ignacio Mahíllo Fernández ha realizado bajo su dirección el estudio titulado *Cirugía y riesgo de enfermedad de Creutzfeldt Jakob*. Es un trabajo original, rigurosamente realizado y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 25 de mayo de 2012.

Fdo. Dr Jesús de Pedro Cuesta

A mis padres y a mi hermano

Resumen

Antecedentes: En la actualidad se considera que los datos epidemiológicos que apoyan la existencia de una transmisión quirúrgica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) son insuficientes, en parte debido a errores en la medida de la exposición quirúrgica. Como se ha comprobado en modelos animales la infectividad de los tejidos es mayor al final del periodo de incubación. Por ello los procedimientos quirúrgicos especialmente frecuentes al final de la vida de los enfermos con ECJe podrían tener una mayor capacidad de contaminación del instrumental quirúrgico utilizado en los mismos.

Objetivos: Cuantificar la asociación entre el historial de cirugía y la ECJe. Interpretar asociaciones en términos de causalidad para ECJe y definir un marco de integración de estos resultados en el desarrollo de guías clínicas destinadas a la prevención.

Material y métodos: A partir de registros daneses y suecos se seleccionaron 167 casos confirmados y probables de ECJe (con comienzo de síntomas entre 1987 y 2003) y 3.059 controles (835 apareados por sexo, edad y lugar de residencia, y 2.224 no apareados). Independientemente del estatus caso/control se reconstruyó el historial quirúrgico individual con datos codificados de los Registros Nacionales de Altas Hospitalarias y definieron periodos vitales a riesgo de cirugía de igual duración en casos y controles. Los procedimientos quirúrgicos clasificados por grupos anatómicos

se categorizaron según periodos de latencia (ventanas del curso vital) precedentes al comienzo clínico o fecha índice. En un segundo paso cada procedimiento quirúrgico se reclasificó en categorías de riesgo potencial para la transmisión de la ECJe según una clasificación etiológica previamente descrita. En tercer lugar se comparó la cirugía registrada a menos de un año del comienzo clínico o durante la fase clínica de la enfermedad, y se propuso una metodología para la integración de los resultados en un esquema destinado a evaluar situaciones potencialmente implicadas en contaminación accidental del instrumental. Las frecuencias de exposición a cirugía de casos y controles fueron comparadas tras diseño específico de variables, utilizando modelos de regresión logística.

Resultados: Los procedimientos denominados mayores, llevados a cabo 20 años o más antes del comienzo clínico fueron más frecuentes en los casos que en los controles. Las estimaciones de odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) fueron: OR = 2,44 e IC95 % = (1,46 - 4,07) con controles apareados y 2,25 (1,48 - 3,44) con controles no apareados. Esta observación corresponde a un incremento lineal del riesgo por cada alta quirúrgica registrada de 1,57 (1,13 - 2,18) con controles apareados y 1,50 (1,18-1,91) con controles no apareados. La cirugía por grupos anatómicos, que incluía la de vasos periféricos, la de sistema digestivo y bazo, y la ginecológica, se asoció significativamente a riesgo elevado de ECJe. A un año o más y entre 1 y 9 años de latencia la única asociación significativa se encontró con la cirugía cardiaca (coronaria), 2,64 (1,09 - 6.35) a partir de la comparación con controles no apareados.

La utilización de la clasificación etiológica proporcionó una visión mas completa. En las comparaciones con controles apareados, para latencias de 20 años o más se encontraron asociaciones con las intervenciones relativas a vasos sanguíneos 4,54 (1,01 - 20,0), peritoneo 2,38 (1,14 - 4,96), el músculo 2,04 (1,06 - 3,92), intervenciones

llevadas a cabo por vía vaginal 2,26 (1,14 - 4,47), y los procedimientos clasificados como de riesgo medio 2,81 (1,62 - 4,88). Para latencias de 10 a 19 años se encontraron asociaciones con las intervenciones relativas a nervios periféricos 4,41 (1,17 - 16,6) y músculo 1,58 (1,01 - 2,48). Los procedimientos en los que estaba implicada la retina y el nervio óptico se asociaron a ECJe para latencias de un año o más 5,53 (1,08 - 28,0).

Durante el año precedente al comienzo clínico de la enfermedad fueron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles los procedimientos de cirugía menor y los relativos a endoscopias y operaciones gastrointestinales. Especialmente frecuentes fueron los de cirugía menor, 17,50 (3,64 - 84,24) con controles apareados. Estas diferencias se incrementaron durante la fase clínica, percibiéndose además para procedimientos mayores 2,10 (1,00 - 4,39) y mas específicamente para neurocirugía 19,40 (2,22-168), cirugía gastrointestinal 6,00 (1,83 - 19,7) y aquella en la que el instrumental había contactado el músculo 3,13 (1,13 - 8,65).

Las comparaciones con controles apareados y no apareados proporcionaron resultados similares para las diversas latencias y clasificaciones.

Conclusiones: Las asociaciones entre cirugía y ECJe son múltiples y pueden ser susceptibles de diversas interpretaciones. Una gran variedad de procedimientos quirúrgicos de la denominada cirugía general podrían constituir factor de riesgo para la ECJe actuando tras periodos de incubación prolongados. Las transmisiones accidentales de ECJe relacionadas con la cirugía podrían haber generado una proporción importante de casos de ECJe si el riesgo aumenta con la baja edad a la intervención (susceptibilidad). Ciertos tipos de cirugía particularmente frecuente al final de la vida en personas con ECJe podrían ser objeto de planificación selectiva utilizando guías clínicas de prevención.

Summary

Background: Epidemiologic evidence of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) remains controversial, not less due to misclassification of exposure levels. Furthermore, since tissue infectivity in animal models is highest at the end of the incubation period, it is possible that some surgical procedures are particularly frequent at the end of life in sCJD patients, thereby entailing a higher potential for instrument contamination.

Objectives: To quantify the association between history of surgery and sCJD, interpret associations in terms of causality for sCJD, and eventually integrate results in a rationale for prevention.

Methods: We selected 167 definite and probable sCJD cases (with onset from 1987 to 2003) and 3,059 controls (835 age-, sex-, and residence-matched, and 2,224 unmatched) from Danish and Swedish registries. Regardless of case/control status, surgical histories were obtained from National Hospital Discharge Registries, and life-time periods at risk of surgery defined. Surgical procedures were categorized by body system group and time lag to onset of sCJD. In a second step, the authors applied a risk-based classification of surgical interventions to determine the association between history of surgery and sCJD. As a third step, surgery at <1 year of

clinical onset or during the clinical period was studied, and a rationale proposed for integration of results in clinical guideline development. Exposure frequencies were compared using logistic regression.

Results: A history of any major surgery, conducted ≥ 20 years before sCJD onset, was more common among cases than controls, both matched (OR = 2.44, 95 % CI = 1.46-4.07) and unmatched 2.25 (1.48-3.44). This observation was corroborated by a linear increase in risk per surgical discharge, 1.57 (1.13-2.18) and 1.50 (1.18-1.91). Surgery of various body systems, including peripheral vessels, digestive system and spleen, and female genital organs, was significantly associated with increased sCJD risk. At ≥ 1 year and 1-9 years of onset, a twofold risk was seen among cases for surgery of heart and major vessels (mainly coronary).

The approach using an etiologic classification provided a more complete view. From comparisons with matched controls, interventions on blood vessels, 4.54 (1.01 - 20.0), peritoneum, 2.38 (1.14 - 4.96), skeletal muscle, 2.04 (1.06 - 3.92), interventions conducted by vaginal approach, 2.26 (1.14 - 4.47), and a pooled category of lower-risk procedures, 2.81 (1.62 - 4.88), all showed an increased risk after ≥ 20 years. At latencies of 10 to 19 years, interventions on peripheral nerves, 4.41 (1.17 - 16.6) and skeletal muscle, 1.58 (1.01 - 2.48), were directly associated. Procedures involving retina and optic nerve were associated with an increased risk at a latency of ≥ 1 year, 5.53 (1.08 - 28.0). Similar results were obtained from comparisons with unmatched controls.

In the year preceding clinical onset, persons with sCJD had undergone a statistically significant higher number of minor surgical interventions, OR (95 %CI) 17.50 (3.64 - 84.24) and about three times the number of digestive tract endoscopies and gastrointestinal operations than had unmatched controls. Differences increased

during the clinical period, with statistically significant higher frequencies for both endoscopies and minor surgery, 13.91 (5.87 - 32.95), and for main surgical procedures, 2.10 (1.00 - 4.39), particularly neurosurgery, 19.40 (2.22 - 168.3), gastrointestinal surgery, 6.00 (1.83 - 19.66), and surgery contacting skeletal muscle. Comparisons with matched controls yielded similar results, with a clustering toward clinical onset.

Conclusions: Surgery is associated with sCJD, displaying diverse patterns which may reflect different causal processes. It would appear that a variety of major surgical procedures constitute a risk factor for sCJD, following an incubation period of many years. Subject to an age-at-exposure effect, a considerable number of sCJD cases may originate from health care-related accidental transmission. Surgery is also associated with sCJD, particularly just before or after clinical onset. Selective planning of surgery to be performed on such patients might be feasible.

Referencias principales de esta tesis

Esta tesis está basada en los siguientes artículos, que en el texto se citan como la referencia numérica ordinal romana.

- I. Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Cruz M, Mølbak K, Laursen H, Falkenhorst G, Martínez-Martín P, Siden A; EUROSURGYCJD Research Group. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology*. 2008; 31: 229-40.
- II. de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, Laursen H, Falkenhorst G, Mølbak K; EUROSURGYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb; 82: 204-12.
- III. Cruz M, Mahillo-Fernandez I, Rábano A, Siden A, Calero M, Laursen H, Mølbak K, Almazán J, de Pedro-Cuesta J, on behalf of the EUROSURGYCJD Research Group. Late-in-life surgery associated with Creutzfeldt-Jakob disease: methodological approach for development of Public Health and Clinical Guidance. *Neuroepidemiology* (en revisión).

Índice

1. Introducción	1
1.1. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles	1
1.2. Agente infeccioso y mecanismo de transmisión	2
1.3. Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos (EETH) . . .	4
1.3.1. EETH genéticas	5
1.3.1.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética	5
1.3.1.2. Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker e insomnio familiar letal	6
1.3.2. EETH adquiridas	6
1.3.2.1. Kuru	6
1.3.2.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	7
1.3.2.3. Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob . . .	7
1.3.3. EETH esporádicas (ECJ esporádica)	8
1.4. Vigilancia de las EETH	10
1.4.1. Vigilancia en España y otros países	10
1.5. Prevención de las EETH	14
1.5.1. Riesgo de transmisión sanguínea	15

1.5.2. Riesgo de transmisión quirúrgica	17
1.5.3. Desarrollo de Guías para la prevención de la transmisión de la ECJ en medios sanitarios	20
2. Hipótesis y objetivos	23
3. Material y métodos	25
3.1. Diseño del estudio	25
3.1.1. Población y tiempo a estudio	25
3.1.2. Tipo de estudio	25
3.1.3. Selección de casos	26
3.1.4. Selección de controles	28
3.1.5. Obtención de datos de exposición (procedimientos quirúrgicos llevados a cabo)	28
3.2. Periodos para medida de la exposición quirúrgica	30
3.3. Clasificación de la cirugía	36
3.3.1. Clasificación por grupos anatómicos	36
3.3.2. Clasificación etiológica	41
3.4. Medida de exposición quirúrgica individual	44
3.4.1. Exposición a intervenciones según grupos anatómicos	46
3.4.1.1. Exposición en periodos 1-3	46
3.4.1.2. Exposición en periodos 4-5	47
3.4.2. Exposición a tejidos	48
3.4.3. Exposición por niveles de riesgo	49
3.5. Análisis estadístico	51

3.6.	Transferencia de resultados	51
3.6.1.	Aplicación al desarrollo de Guías Clínicas y de Salud Pública .	51
3.6.2.	Esquema de la orientación	52
3.6.3.	Detección de eventos conjuntos con posible presencia de infectividad de ECJ	53
4.	Resultados	59
4.1.	Cirugía potencialmente responsable de la adquisición de la enfermedad	60
4.1.1.	Resultados para el periodo 1	63
4.1.1.1.	Análisis por grupos anatómicos	63
4.1.1.2.	Análisis por tejidos	65
4.1.1.3.	Análisis por niveles de riesgo	66
4.1.2.	Resultados para el periodo 2	72
4.1.2.1.	Análisis por grupos anatómicos	72
4.1.2.2.	Análisis por tejidos	73
4.1.2.3.	Análisis por niveles de riesgo	74
4.1.3.	Resultados para el periodo 3	78
4.1.3.1.	Análisis por grupos anatómicos	78
4.1.3.2.	Análisis por tejidos y por niveles de riesgo	79
4.1.4.	Resultados para el periodo 1-3	82
4.1.4.1.	Análisis por grupos anatómicos	82
4.1.4.2.	Análisis por tejidos	84
4.1.4.3.	Análisis por niveles de riesgo	84
4.2.	Cirugía potencialmente mas implicada en la contaminación del instrumental	91

4.2.1.	Resultados para el periodo 4	94
4.2.1.1.	Análisis por grupos anatómicos	94
4.2.1.2.	Análisis por tejidos	95
4.2.1.3.	Análisis por niveles de riesgo	95
4.2.2.	Resultados para el periodo 5	100
4.2.2.1.	Análisis por grupos anatómicos	100
4.2.2.2.	Análisis por tejidos	101
4.2.2.3.	Análisis por niveles de riesgo	102
4.2.3.	Resultados para el periodo 4-5	107
4.2.3.1.	Análisis por grupos anatómicos	107
4.2.3.2.	Análisis por tejidos	108
4.2.3.3.	Análisis por niveles de riesgo	109
5.	Discusion	115
5.1.	Introducción	115
5.2.	Resumen de resultados	116
5.3.	Sesgos	118
5.3.1.	Sesgos de selección	118
5.3.1.1.	Selección de casos	118
5.3.1.2.	Selección de controles	119
5.3.2.	Sesgos de clasificación	121
5.3.2.1.	Error de clasificación de casos. Error diagnóstico . .	121
5.3.2.2.	Errores de clasificación de exposición	121

5.3.3. Confusión	137
5.4. Error aleatorio	139
5.5. Comparaciones múltiples	140
5.6. Interpretación de resultados y cálculo de fracción etiológica	142
5.6.1. Cirugía fundamentalmente coronaria: confusión	142
5.6.2. Cirugía al final de la vida	143
5.6.3. Cirugía general tras larga latencia o en contacto con sistema nervioso a latencias menores	144
5.6.4. Aspectos de utilidad en aplicaciones en prevención	145
5.7. Fracción etiológica	146
5.7.1. Según riesgos descritos	146
5.7.2. Según posible susceptibilidad ligada a la edad a la exposición .	148
6. Conclusiones	153
Agradecimientos	153
Bibliografía	156
A. Artículos.	169

Índice de tablas

3.1. Casos y controles incluidos en el estudio.	30
3.2. Códigos no seleccionados para el análisis	38
3.2. Continuación de la tabla	39
3.2. Continuación de la tabla	40
3.3. Clasificación de la cirugía según grupos anatómicos.	41
3.4. Listado de tejidos o estructuras anatómicas y nivel de riesgo asociado.	44
3.5. Identificación de información básica para la construcción de algoritmos utilizando tres factores, lo que podría traducirse en criterios de actuación.	58
4.1. Distribución por grupos anatómicos de los códigos no reclasificados.	63
4.2. Frecuencias de exposición y asociaciones para <i>cirugía mayor</i> y <i>cirugía menor</i> en el periodo 1.	66
4.3. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 1.	67
4.4. Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos 20 años o más antes del comienzo clínico y pertenecientes a alguno de los grupos anatómicos asociados con la enfermedad.	68
4.5. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 1.	69

4.6. Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos 20 años o más antes del comienzo clínico en los que estaba implicado alguno de los tejidos asociados con la enfermedad.	70
4.6. Continuación de la tabla	71
4.7. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 1	72
4.8. Frecuencias de exposición y asociaciones para <i>cirugía mayor</i> y <i>cirugía menor</i> en el periodo 2.	74
4.9. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la <i>cirugía mayor</i> en el periodo 2.	75
4.10. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la <i>cirugía menor</i> en el periodo 2.	76
4.11. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 2.	77
4.12. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 2.	78
4.13. Frecuencias de exposición y asociaciones para <i>cirugía mayor</i> y <i>cirugía menor</i> en el periodo 3.	79
4.14. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 3.	80
4.15. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos o estructuras anatómicas en el periodo 3.	81
4.16. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 3.	82
4.17. Análisis de la <i>cirugía mayor</i> y la <i>cirugía menor</i> en los los periodos 1, 2 y 3 agrupados.	86
4.18. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la <i>cirugía mayor</i> en los periodos 1, 2 y 3 agrupados. . . .	87
4.19. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la <i>cirugía menor</i> en los periodos 1, 2 y 3 agrupados. . . .	88

4.20. Procedimientos de cirugía coronaria llevados a cabo sobre los casos entre 1 y 10 años antes del comienzo clínico.	88
4.21. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos o estructuras anatómicas en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.	89
4.22. Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos un año o más antes del comienzo clínico en los que el instrumental había contactado la retina o nervio óptico.	90
4.23. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.	90
4.24. Distribución por grupos anatómicos de los códigos no reclasificados .	93
4.25. Frecuencias de exposición y asociaciones para <i>cirugía mayor y cirugía menor</i> en el periodo 4.	96
4.26. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 4.	97
4.27. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 4.	98
4.28. Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos a menos de un año del comienzo clínico y relativos a alguno de los grupos anatómicos o tejidos asociados con la enfermedad.	99
4.29. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 4.	100
4.30. Frecuencias de exposición y asociaciones para cirugía mayor y cirugía menor en el periodo 5.	103
4.31. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 5.	104
4.32. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 5.	105
4.33. Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos durante la fase clínica y pertenecientes a alguno de los tipos de cirugía asociados con la enfermedad.	106
4.34. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 5.	107

4.35. Frecuencias de exposición y asociaciones para <i>cirugía mayor</i> y <i>cirugía menor</i> en los periodos 4 y 5 agrupados.	110
4.36. Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en los periodos 4 y 5 agrupados.	111
4.37. Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en los periodos 4 y 5 agrupados.	112
4.38. Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en los periodos 4 y 5 agrupados.	113
5.1. Número y porcentaje de procedimientos registrados en los periodos 1 a 3 para casos y controles, clasificados según tejidos o estructuras contactadas y grupos anatómicos.	130

Índice de figuras

1.1. Criterios diagnósticos para ECJ esporádica.	13
3.1. Esquema teórico secuencial resumido para diagnóstico de la ECJ esporádica.	27
3.2. Diseño del estudio caso-control.	29
3.3. Implicación potencial de la cirugía en la transmisión de la ECJ (Corresía de A. Rábano).	31
3.4. Diseño de periodos para la medida de la exposición quirúrgica.	35
3.5. Diseño de periodos para la medida de la exposición quirúrgica.	36
3.6. Componentes básicos de un proceso de potencial transmisión /inducción de la ECJ. Las flechas corresponden a características del procedimiento quirúrgico implicado en la evaluación.	55
3.7. Probabilidades de ocurrencia de eventos potencialmente asociados con la transmisión de la ECJ.	56
3.8. Esquema con los fundamentos de un algoritmo para estimar el riesgo de infecciosidad potencialmente asociado con restos de tejidos adheridos a instrumentos quirúrgicos reutilizables en una situación clínica específica, según lo definido por las características del paciente y la cirugía planeada: evaluación en tres pasos (I, II y III). Las flechas con fondo azul indican tiempo, las flechas en blanco indican la información a ser considerada.	57
4.1. Distribución por grupos anatómicos de procedimientos registrados a uno o más años del comienzo clínico o fecha índice 2.	61

4.2. Distribución por tejidos o estructuras anatómicas contactadas y por niveles de riesgo hipotético de procedimientos registrados a uno o más años del comienzo clínico o fecha índice 2.	62
4.3. Distribución por grupos anatómicos de procedimientos registrados entre la fecha precedente en un año al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1.	92
4.4. Distribución por tejidos o estructuras anatómicas contactadas y por niveles de riesgo hipotético de procedimientos registrados entre la fecha precedente en un año al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1.	93
5.1. Gráficos de Kaplan-Meier con el patrón temporal de las altas hospitalarias registradas en casos y controles antes del comienzo clínico de síntomas o fecha índice 2 y asociadas con tipos concretos de procedimientos quirúrgicos: a) <i>Cirugía mayor</i> ; b) Grupos anatómicos asociados con la ECJ para latencias de 20 años o más exceptuando el corazón y los grandes vasos.	127
5.2. Índices de sensibilidad y especificidad de la medida de la exposición quirúrgica basada en grupos anatómicos para procedimientos de neurocirugía en referencia a tejidos de alto riesgo como cerebro.	132
5.3. Índices de sensibilidad y especificidad de la medida de la exposición quirúrgica basada en grupos anatómicos para procedimientos de cirugía oftalmológica en referencia a tejidos de alto riesgo como retina y nervio óptico.	132
5.4. Impacto de la clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos en la exposición a procedimientos de neurocirugía y su asociación con la ECJ esporádica.	134
5.5. Impacto de la clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos en la exposición a procedimientos de cirugía oftalmológica y su asociación con la ECJ esporádica.	134
5.6. Concepto de confusión.	137
5.7. Resumen de asociaciones entre cirugía y ECJ esporádica según clasificación y latencia.	142
5.8. Cirugía asociada con ECJ presumiblemente debido al efecto confusor originado por factores de riesgo cardiovascular.	143
5.9. Cirugía potencialmente ocasionada por la propia enfermedad.	144

5.10. Cirugía asociada con la ECJ que podría estar actuando como factor causal de la enfermedad.	145
5.11. Patrones de riesgo en vECJ y ECJ esporádica en relación con la edad a la exposición.	151
5.12. Proporción atribuible poblacional para la exposición a <i>cirugía mayor</i> tras 20 años o más de latencia.	152

Capítulo 1

Introducción

1.1. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas raras y letales, causadas por un agente patógeno transmisible, que afectan tanto al hombre como a ciertas especies animales. La denominación encefalopatías espongiformes transmisibles se basa en dos de sus principales características: la espongiosis cerebral y la transmisibilidad [1]. El agente responsable de la transmisión se denomina "prion", término introducido por Prusiner en 1982, lo que conlleva que a estas enfermedades se las denomine también enfermedades por priones o prionopatías.

En humanos, este grupo de enfermedades incluye, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el kuru, el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker (GSS), el insomnio familiar letal (IFL) y la variante de la ECJ (vECJ). En animales, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) del ganado vacuno, también conocida como el "mal de las vacas locas", y el scrapie o tembladera del ganado ovino y caprino representan las EET más importantes [2, 3].

Desde el punto de vista patológico, las EET contemplan una combinación variable de pérdida neuronal, gliosis (proliferación de células no neuronales), espongiosis (vacuolización del tejido cerebral) y amiloidosis (depósitos extracelulares de la proteína PrP). La experiencia del kuru y formas de ECJ accidentalmente transmitidas sugiere que son enfermedades con periodos de incubación muy largos y sus síntomas clínicos pueden tardar años o incluso décadas en aparecer. Una vez que los signos clínicos comienzan a manifestarse la progresión es rápida. La muerte suele producirse a los pocos meses, siendo raros los casos en los que el curso clínico de la enfermedad supera los dos años [3].

El diagnóstico previo al comienzo de los síntomas clínicos no es posible y la única manera de confirmar un diagnóstico clínico de enfermedad por priones en humanos es realizar un examen neuropatológico de la corteza cerebral por biopsia, habitualmente frontal y del hemisferio no dominante para evitar posibles secuelas, o del cerebro tras la autopsia. No existe ningún tratamiento por lo que la muerte del enfermo es inevitable.

Desde el punto de vista molecular, las EET se caracterizan por la existencia de isoformas anormales de la proteína del prión (PrP^{Sc}). La forma normal de la proteína (PrP^C) se encuentra principalmente en el sistema nervioso central y el tejido linforreticular [4, 5].

1.2. Agente infeccioso y mecanismo de transmisión

Una de las características más importantes de las EET es su carácter transmisible. Históricamente, se ha considerado que estas enfermedades estaban causadas por virus lentos (debido a los largos tiempos de incubación) o por agentes patógenos no

convencionales (dada su alta resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioletas que destruyen virus y ácidos nucleicos).

En 1982, Stanley Prusiner propuso por primera vez la hipótesis que sugería que el agente responsable de las EET estaba compuesto en su totalidad por una proteína (la proteína "priónica" o prión) [4]. Su teoría fue sumamente controvertida porque iba en contra de las leyes fundamentales de la biología molecular, que establecen que todos los agentes infecciosos deberían contener ácidos nucleicos para poder reproducirse. Unos cuantos años después se descubrió el gen que codifica la proteína priónica en células tanto normales como infectadas. Prusiner llegó a la conclusión de que el agente transmisible era de hecho una versión anormal (mal plegada) de la proteína priónica, que normalmente se encuentra en la superficie externa de las células.

La forma normal de la proteína del prion (PrP^C) se deposita principalmente en el sistema nervioso central, tejido linfático y uniones neuromusculares como una proteína de membrana que se encuentra anclada mediante una cadena de glicolípidos [1]. Actualmente se cree que la forma anormal de esta proteína (PrP^{Sc}) deriva de PrP^C mediante un proceso post-traducciona l que involucra un cambio conformacional, que se manifiesta en el aumento del contenido en estructuras en láminas beta. Este cambio convierte a la PrP^{Sc} en susceptible de auto-asociación, formando agregados estables y resistentes a la digestión por proteasas que son responsables de la transmisibilidad de la enfermedad [5].

Los priones son agentes patógenos con características únicas derivadas de su especial naturaleza y que se enumeran a continuación:

- Son agentes transmisibles no convencionales carentes de ácidos nucleicos.
- El único componente conocido es una proteína endógena incorrectamente ple-

gada (PrP^{Sc}).

- Presentan una gran resistencia a la mayoría de los procedimientos de desinfección tradicionales.
- Producen una respuesta inmune e inflamatoria casi inexistente.
- Su distribución en distintos tejidos es irregular, detectándose principalmente en el sistema nervioso central y tejido linforreticular.
- Las enfermedades causadas por estos agentes tienen largos periodos de incubación.

1.3. Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos (EETH)

Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) han representado durante la década de los 90 y hasta el 2010 un grave problema de salud pública, debido a la aparición en 1996 de la vECJ en Reino Unido y su relación con el consumo de carne infectada por la EEB. Estos acontecimientos han convertido a estas enfermedades en objeto de una especial atención en cuanto a su detección, seguimiento, e investigación. En la actualidad, el interés se ha ampliado a las demencias de evolución rápida con alguna de las cuales se ha visto que comparten factores de riesgo.

Como ya se mencionó las enfermedades por priones en humanos incluyen el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker (SGSS), el insomnio familiar letal (IFL) y la variante de la ECJ (vECJ). La ECJ es la enfermedad por priones más común en humanos y constituye aproximadamente el 80 % de todos los casos de EETH.

Por su modo de adquisición o etiología estas enfermedades se clasifican en tres tipos o modalidades:

- Genéticas.
- Adquiridas.
- Esporádicas

1.3.1. EETH genéticas

Se deben a diferentes mutaciones del gen que codifica la proteína priónica, denominado *PRNP* y situado en el brazo corto del cromosoma 20. Todas se transmiten de forma autosómica dominante. Existen más de 30 mutaciones patogénicas del gen *PRNP* y las actualmente identificadas están relacionadas con una diversidad de características y síntomas que abarcan un amplio rango de trastornos neuropsiquiátricos [6]. Las formas genéticas incluyen la ECJ familiar, el SGSS y el IFL. En realidad al no haber una correspondencia unívoca entre el fenotipo clínico y la estructura genética, cada vez se tiende mas a clasificar las EET por la alteración molecular observada mas que por el conjunto de síntomas que además cambia con el curso de la enfermedad o el patrón de la lesión post mortem.

1.3.1.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética

Aproximadamente entre un 5 y un 15 % de los casos de ECJ son familiares [2]. En estas familias se han descrito numerosas mutaciones en el gen *PRNP*. En general el fenotipo clínico es similar al de otras formas de ECJ, aunque ocasionalmente se han descrito manifestaciones clínicas inhabituales, como la limitación de la elevación de la mirada u otros síntomas propios de la parálisis supranuclear progresiva (PSP),

o la neuropatía periférica [3]. La ausencia de historia familiar de ECJ alcanza a un 30 % [7] de los clasificados como esporádicos inicialmente que luego muestran ser portadores de una mutación de patogenicidad conocida.

1.3.1.2. Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker e insomnio familiar letal

El SGSS y el IFL son enfermedades familiares mucho menos frecuentes que la ECJ genética de las que existen algunos casos descritos en España. Se producen por distintas mutaciones en el gen *PRNP*: en el SGSS se han detectado mutaciones en el codón 102 y también se han descrito alteraciones en los codones 105, 145, y 117. El IFL se caracteriza por una mutación en el codón 178, aunque se han descrito otras alteraciones genéticas [3].

1.3.2. EETH adquiridas

Son debidas a inoculaciones accidentales del agente transmisor. Las formas adquiridas incluyen el kuru, la ECJ iatrogénica y la vECJ.

1.3.2.1. Kuru

El kuru fue descrito en 1957 en la población Fore de Papúa-Nueva Guinea [8]. El origen del kuru se ha considerado relacionado con la práctica de un canibalismo ritual.

Actualmente es una entidad prácticamente extinguida tras la abolición de estas prácticas caníbales a partir de la década de los 60. Sin embargo, la aparición ocasional de algún nuevo caso corrobora la posibilidad de un prolongado periodo de incubación

en estas enfermedades [9].

1.3.2.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

Es la forma menos frecuente de ECJ y supone menos del 5 % de los casos de esta enfermedad. Estos casos se deben principalmente a implantes de duramadre biológica y al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria, todos ellos obtenidos de cadáveres humanos [10]. También se han atribuido casos, aunque de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y a trasplantes de córnea [11,12].

Actualmente el riesgo de transmisión iatrogénica ha disminuido. Inicialmente debido a que se introdujo tempranamente, en 1987 el tratamiento con NaOH de las duramadres biológicas de origen humano [13]. Más recientemente se implantaron progresivamente otras medidas como la obtención de hormona de crecimiento por tecnología recombinante o la sustitución de duramadre por otros tejidos conectivos o por material sintético [14,15,16].

1.3.2.3. Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

En 1996 se publicaron los 10 primeros casos de una enfermedad denominada variante de ECJ en Reino Unido [17]. Desde entonces, hasta la actualidad, se han descrito en Reino Unido 176 casos. Así mismo se han comunicado 26 casos en Francia y algunos casos aislados en otros países, entre los cuales se incluye España con 5 casos [18]. De acuerdo con las descripciones proporcionadas principalmente por la Unidad de Vigilancia de la ECJ del Reino Unido, parece tratarse de una enfermedad nueva, con características clínicas y anatomopatológicas propias [19]. Aunque debido a que

es una enfermedad de reciente aparición, existen todavía numerosas incertidumbres en torno a ella.

Desde la aparición de los primeros casos, la vECJ se puso en relación con la EEB teniendo en cuenta la coincidencia temporo-espacial. La epizootia de EEB había surgido hacía unos 10 años también en Reino Unido, lo que lleva a pensar en un periodo de incubación de 10 años para la vECJ [17]. En los últimos años numerosas pruebas experimentales han demostrado que la vECJ es la manifestación humana de la EEB, lo que implica la existencia de un salto de la barrera de especies, aunque no se conoce con precisión el mecanismo patogénico [20,21].

Recientemente se ha sugerido la posible existencia de casos secundarios originados a partir de los denominados casos primarios o por transmisión alimentaria. Estos casos secundarios tendrían su origen en transfusiones de sangre provenientes de donantes infectados. Hasta la fecha se han descrito 3 casos secundarios de vECJ en Reino Unido debidos a transfusión sanguínea [18]. Esto ha tenido un gran impacto en las medidas de salud pública, principalmente en Reino Unido.

1.3.3. EETH esporádicas (ECJ esporádica)

La ECJ esporádica es de etiología desconocida [22]. Los primeros casos que hoy se creen podría haber sido ECJ fueron descritos en los años 20 de forma independiente por los patólogos alemanes Creutzfeldt y Jakob [23,24]. Es la enfermedad por priones en humanos más común y supone entre el 80 y el 90 % de los casos de ECJ en el mundo. Tiene una distribución universal y afecta a pacientes entre 16 y más de 80 años, con un 80 % de los casos entre 50-70 años. Su incidencia no presenta diferencias por sexo y es, aproximadamente, de entre uno y dos casos por millón de habitantes y año [25,26].

Según el grado de certeza diagnóstica, los casos de ECJ esporádica se clasifican en:

- Casos posibles.
- Casos probables.
- Casos confirmados.

Los casos confirmados corresponden a sujetos en los que la certeza de que se trata de un caso de ECJ esporádica es absoluta. Este diagnóstico únicamente puede hacerse en base a los resultados de un examen neuropatológico de la corteza cerebral, habitualmente frontal, por biopsia o del cerebro tras la autopsia. Los casos probables son sujetos en los que no se tiene la absoluta certeza de que sean casos de ECJ esporádica, pero hay una probabilidad muy alta de que lo sean. Este diagnóstico se basa en la observación de determinados síntomas clínicos en el curso progresivo, en la determinación de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en datos del electroencefalograma (EEG) y neuroimagen por resonancia magnética (RNM). En 1998 distintos estudios sobre los índices predictivos de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de la ECJ esporádica llevaron a la OMS a recomendar la inclusión de la prueba de la proteína 14-3-3 como criterio diagnóstico de probable ECJ. Se trata de una prueba diagnóstica muy sensible, altamente específica y con unos valores predictivos positivo y negativo elevados para el diagnóstico de la ECJ esporádica [27]. Los casos posibles corresponden a sujetos en los que el grado de certeza diagnóstica es bastante bajo. Este diagnóstico se basa únicamente en la observación de determinados síntomas clínicos. Los criterios diagnósticos han variado a lo largo del tiempo.

1.4. Vigilancia de las EETH

En 1990, debido fundamentalmente a la emergente epizootia de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) también conocida como el "mal de las vacas locas", el Reino Unido puso en funcionamiento en Edimburgo la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la ECJ con el fin de detectar cualquier posible cambio que surgiera en la epidemiología de la ECJ [18]. A partir de 1993 se fueron instaurando estas Unidades de Vigilancia en otros países de la Unión Europea. Desde el año 2003 la vigilancia de las EETH en la Unión Europea se lleva a cabo mediante una red coordinada por la Universidad de Edimburgo.

1.4.1. Vigilancia en España y otros países

En España se creó una unidad de vigilancia de las EETH en el Instituto de Salud Carlos III en 1995, al amparo de una Acción Concertada que se estaba desarrollando en otros países europeos desde 1993. En dicha unidad se creó un registro que se ha venido coordinando por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), y que en enero de 1995 inició la recogida prospectiva de los casos comunicados por las CCAA, aunque también se incluyen casos desde 1993 recogidos de forma retrospectiva.

Este Registro se regula en la orden de 21 de octubre de 1996 del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE nº 264, de 1 de noviembre de 1996), modificada por la orden de 18 de julio de 2001 (BOE nº 190, de 9 de agosto de 2001). El Registro, de base poblacional, ha funcionado ininterrumpidamente suministrando datos según los criterios de declaración establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España, de acuerdo con el Grupo Europeo de Vigilancia

(EuroCJD). La Orden Ministerial 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, establece la declaración obligatoria de estas enfermedades, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Ante la sospecha de un caso de EETH, el clínico responsable del caso lo notificará a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de su Comunidad, utilizando un cuestionario unitario y homogéneo, remitiéndose desde ésta una copia del mismo al Registro del Centro Nacional de Epidemiología. El Centro Nacional de Epidemiología actúa de Centro de Referencia para la vigilancia de las EETH en el ámbito estatal, remitiendo la información requerida a la Unión Europea (Unidad de Vigilancia de Edimburgo y Banco de Datos de Rotterdam).

En cada Comunidad Autónoma existe un coordinador clínico y un coordinador epidemiológico responsables, designados por la correspondiente Consejería competente en materia de salud pública.

La función del coordinador clínico es proporcionar al médico notificante y a la Comunidad Autónoma por requerimiento de los mismos o propia iniciativa, el apoyo diagnóstico y el asesoramiento necesario en todos los temas relacionados con la enfermedad, coordinando su actividad con la del epidemiólogo responsable.

El coordinador epidemiológico tiene la responsabilidad de coordinar toda la actividad de vigilancia dentro de cada Comunidad, recogiendo la información actualizada pertinente a cada caso durante su seguimiento, gestionar el registro de su Comunidad y mantener contacto con el coordinador clínico y el Centro Nacional de Epidemiología.

Cada coordinador epidemiológico comunica al Centro Nacional de Epidemiología

datos sobre nuevos casos o actualizaciones incluyendo la pérdida en el seguimiento, con una periodicidad mínima trimestral. Cada Comunidad establece la forma organizativa interna de la vigilancia epidemiológica que garantice el seguimiento de casos y la comunicación evitando duplicidades y garantizando la confidencialidad del proceso.

Es misión del médico notificante, responsable de la asistencia al caso, recoger toda la información clínica y de posibles factores de riesgo en colaboración, si es preciso, con los coordinadores de su Comunidad. En caso de fallecimiento del enfermo solicitará a los familiares la autorización para la necropsia.

Con el fin de mejorar el sistema de vigilancia y evitar las pérdidas tanto en la notificación como en el seguimiento, se ha considerado necesario que los centros de referencia (donde se realizan las pruebas de la proteína 14-3-3, el estudio genético o el estudio anatomopatológico), emitan un informe con los resultados de los estudios realizados, además de al clínico solicitante, al coordinador epidemiológico y/o clínico de la Comunidad correspondiente (según la dinámica de la vigilancia de estas enfermedades en las distintas Comunidades Autónomas, los responsables en cada una de ellas se pondrán de acuerdo con los laboratorios de referencia respecto a quién debe ser notificada esta información) [28]. En la figura 1.1 se muestran los criterios para el diagnóstico de la ECJ esporádica.

La vigilancia en países EuroCJD es muy similar a la española, aunque estar centralizada y en Suecia y Dinamarca comenzó en 1998.

I. Signos clínicos

1. Demencia
2. Cerebelosa o visual
3. Piramidales o extrapiramidales
4. Mutismo acinético

II. Pruebas

1. Complejos periódicos de ondas agudas en el EEG
2. Detección de la proteína 14–3–3 en el LCR (en pacientes con una duración inferior a 2 años)
3. Alteraciones de la señal en el núcleo caudado y putamen, ya sea en la RNM en imágenes obtenidas por técnicas de difusión –diffusion weighted imaging (DWI)– o FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)

ECJ probable

- Dos de I y al menos uno de II

ECJ posible

- Dos de I y duración inferior a 2 años

Figura 1.1: Criterios diagnósticos para ECJ esporádica.

1.5. Prevención de las EETH

Las medidas orientadas a la prevención de la transmisión de la ECJ se han reforzado de forma notable en los países de la Unión Europea a raíz de la aparición de la vECJ en Reino Unido. Debido a que la vECJ tiene su origen en el consumo de carne infectada por la EEB, las medidas destinadas a la prevención de nuevos casos de esta enfermedad han tenido como principal objetivo evitar la entrada del agente responsable de la EEB en la cadena alimentaria humana [29]. Estas medidas se han centrado principalmente en:

- Un mayor control de la carne de vacuno exportada del Reino Unido al resto de países de la Unión Europea, tanto de las exportaciones de ganado como de aquellos productos que contuvieran tejidos de origen bovino.
- La introducción de nuevas regulaciones sobre seguridad alimentaria. Estas regulaciones, inicialmente implantadas en Reino Unido y a continuación en toda la Unión Europea, incluyen la vigilancia y la retirada de materiales considerados de riesgo de la cadena alimentaria. Los materiales considerados de riesgo son aquellos tejidos o partes del cuerpo del animal en los que la proteína priónica se concentra especialmente (cerebro, tejido nervioso, tejido linfático, ...).

La implantación de estas medidas de control ha tenido efecto y actualmente la aparición de nuevos casos de vECJ es cada vez menos frecuente [29]. No obstante, se ha considerado también un riesgo de aparición de casos secundarios originados a partir de los casos primarios causados por el consumo de carne de bovino infectada por la EEB. Al igual que el resto de las EETH, la vECJ es transmisible, tiene un periodo de incubación muy largo y su diagnóstico no es posible hasta que los síntomas clínicos comienzan a manifestarse. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que hubiera

personas portadoras del agente infeccioso que aún no hubieran desarrollado la enfermedad. Si esto fuera así estaríamos hablando de personas aparentemente sanas, no identificables en su condición de portadoras, que podrían transmitir el agente infeccioso a otras. Es por tanto importante esclarecer cuales son las potenciales vías de transmisión de la enfermedad y poner en marcha las medidas preventivas adecuadas.

Actualmente las dos principales vías por las cuales se cree que la vECJ, y con un deficiente grado de evidencia la ECJ esporádica, podrían transmitirse de persona a persona son las transfusiones de sangre y la cirugía [29].

1.5.1. Riesgo de transmisión sanguínea

En 2004 se publicó un caso del Reino Unido de edad relativamente avanzada con antecedentes de recepción de sangre completa de un donante que desarrolló la vECJ 3,5 años después de la donación [30]. En este mismo año en Reino Unido, tras seguimiento de una cohorte de receptores de sangre o hemoderivados provenientes de donantes que posteriormente desarrollaron la vECJ, se identificó un fallecimiento por causa no neurológica de un receptor con depósito de proteína priónica en bazo [31]. Posteriormente se han descrito en Reino Unido otros dos casos de vECJ atribuidos a transfusión sanguínea [32].

Además de estas observaciones, estudios en modelos animales han demostrado que las enfermedades por priones pueden transmitirse a través de la sangre, tanto durante el periodo de incubación como en la fase clínica de la enfermedad [33, 34]. Estos resultados experimentales junto con las observaciones mencionadas anteriormente han tenido un gran impacto en las medidas de salud pública, especialmente en Reino Unido [35–37].

Desde 1997, cuando se consideró por primera vez la posibilidad de que la vECJ pudiera transmitirse a través de la sangre, Reino Unido ha tomado una serie de medidas preventivas [38]. Estas medidas incluyen:

- La retirada de toda la sangre y hemoderivados obtenidos de cualquier sujeto que haya desarrollado la vECJ.
- La importación desde 1998 de toda la sangre y hemoderivados.
- La utilización de factores de coagulación sintéticos para el tratamiento de la hemofilia en menores de 16 años desde 1998, y en todos los pacientes desde el 2005.
- Reducción por filtrado del número de glóbulos blancos en la sangre destinada a transfusiones desde 1999.
- La utilización de plasma fresco congelado importado de Estados Unidos para el tratamiento de bebés y niños pequeños nacidos a partir del 1 de enero de 1996. Desde 2005 la norma se extendió hasta los 16 años.
- La exclusión desde 2005 como donantes a aquellos pacientes que hubieran recibido una transfusión a partir de enero de 1980 o no estuvieran seguras de haber recibido una transfusión.

Además de las anteriores medidas propias de Reino Unido se han propuesto las siguientes para toda la Unión Europea [39]:

- La OMS y la Unión Europea recomiendan eliminar de la donación de sangre y de la donación de tejidos y órganos a los enfermos de ECJ, a las personas con historia familiar de ECJ y a los que hubieran recibido implantes de duramadre biológica o de córnea u hormonas hipofisarias de origen humano.

- Tanto la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos como por la FDA americana, recomiendan la retirada del mercado de cualquier lote de hemoderivados cuando un donante que haya contribuido al volumen de plasma empleado en su fabricación sea posteriormente diagnosticado de la vECJ.
- En la Unión Europea se ha recomendado no emplear para la fabricación de hemoderivados plasma procedente de zonas en las que haya habido acumulación de casos de vECJ. En Reino Unido toda la sangre y hemoderivados utilizados son importados.
- La FDA norteamericana aprobó tempranamente una medida adicional con objeto de reducir la posible transmisión de la vECJ a través de sangre y/o sus derivados que consiste en la exclusión como donantes de aquellas personas que hayan pasado 6 meses o más (como periodo acumulativo) en Reino Unido durante los años 1980- 1996.
- El Comité Asesor sobre Encefalopatías Espongiformes de la Unión Europea en su reunión de junio de 1998 concluyó que si hubiera infectividad a través de productos sanguíneos de la vECJ, la mayor probabilidad es que se encontrara en los glóbulos blancos y recomendó que se extendiera el uso de la leucorreducción (extracción de los glóbulos blancos) a toda la sangre destinada a transfusiones.

1.5.2. Riesgo de transmisión quirúrgica

La transmisión quirúrgica de la ECJ esta demostrada en dos casos que habían sido sometidos a estudio con electrodos implantados previamente en una persona que desarrollo la enfermedad [11, 40]. Desde entonces existió una atención especial a las personas que desarrollasen ECJ años después de haber sufrido un tratamiento neuroquirúrgico. De hecho un criterio para clasificar en vigilancia un caso de ECJ como iatrogénico o accidentalmente transmitido es el de haber estado en contacto

directo con instrumental previamente utilizado en neurocirugía de enfermo con ECJ sintomática o en avanzado periodo de incubación [18].

La hipótesis de que las EETH puedan transmitirse a través de la cirugía no neurológica, aunque no plenamente la oftalmológica dado el carácter nervioso de la retina, ha cobrado fuerza en los últimos años y fundamentalmente a partir del estudio de Brown y otros en 1994 donde se confirma la infectividad de los tejidos de ECJ en diversos órganos en modelos de ratón vía intracraneal [41]. El hecho de que esta vía de transmisión sea factible en la práctica rutinaria quirúrgica es que el prion es extremadamente resistente a los métodos que comúnmente se utilizan para desinfectar y esterilizar el instrumental quirúrgico, encontrándose restos de proteína priónica infecciosa a pesar de repetidas operaciones de limpieza y esterilización [42]. El instrumental con restos de proteína priónica se convierte así en una potencial vía de transmisión si previamente ha sido utilizado en un paciente portador de alguna enfermedad por priones.

Hasta la fecha 13 estudios caso-control [43–55] y un meta-análisis [56] han evaluado el riesgo de transmisión quirúrgica de la ECJ esporádica con resultados parcialmente inconsistentes debido a limitaciones metodológicas que incluyen problemas en la selección de los controles y en la medida de la exposición quirúrgica. La mayoría de estos estudios han utilizado controles clínicos [43–46], lo que podría conllevar un posible sesgo de selección, o han evaluado la exposición quirúrgica de los casos a través de informantes sustitutos [43, 44, 48, 49], tales como familiares, lo que inevitablemente induce un sesgo de recuerdo. Otro error presente en la mayoría de estos estudios ha podido ser medir la exposición a cirugía en diferentes periodos calendario para los casos y para los controles [48, 49], lo que conlleva que la cirugía acontecida en casos y controles podría no ser comparable por el hecho de pertenecer a diferentes periodos calendario en caso de cambios en la técnicas quirúrgicas o las

indicaciones. Un artículo reciente analiza los sesgos potencialmente introducidos en estos estudios [57].

Como ya se comentó, la proteína priónica no se acumula por igual en todos los tejidos, expresándose principalmente en el sistema nervioso central, tejido linfático y uniones neuromusculares. Por ello, y en base a la infectividad diferencial de los tejidos según su expresión en PrP^{Sc} , se debería esperar que no todas las intervenciones quirúrgicas tuviesen el mismo riesgo de cara a la posible transmisión de una EETH. En esta línea de pensamiento el riesgo de una intervención quirúrgica dependería principalmente de los tejidos con los que el instrumental entre en contacto.

Lógicamente las medidas preventivas orientadas a reducir el riesgo de transmisión quirúrgica pasan por un adecuado tratamiento del instrumental. En procedimientos donde exista contacto con tejidos considerados no infectivos no se requerirían medidas especiales, y se pueden aplicar los protocolos convencionales de desinfección. Cuando el instrumental quirúrgico entra en contacto con tejidos de alta infectividad, el emplear instrumental de un solo uso es una medida fuertemente recomendada. La máxima seguridad disponible se logra por la destrucción del instrumental, pero hay ocasiones en las que la destrucción no es posible. En estos casos se deben poner en marcha protocolos estándar de lavado y desinfección que incluyan las medidas más estrictas posibles sobre desinfectantes [28].

Es importante señalar que en la actualidad una esterilización universal por encima del umbral para los priones es imposible de establecer por el gasto que conllevaría, y en este sentido no es posible hoy por hoy alcanzar un nivel de riesgo "cero", excepto con la utilización de instrumental desechable.

En la actualidad las formas iatrogénicas de enfermedades por priones en humanos están en proceso de erradicación, completa en el caso del kuru, y en un grado

considerable en el caso de la ECJ iatrogénica y la vECJ [29]. Por otro lado, las formas genéticas son muy poco frecuentes, siendo la más común la ECJ genética que supone menos del 5 % de los casos de ECJ. Sin embargo, la más frecuente de todas, la forma esporádica de la ECJ que supone aproximadamente el 80 % de todas las EETH, mantiene una incidencia constante. Esta tendencia constante en los casos esporádicos, unida a la tendencia decreciente en las formas iatrogénicas y la baja frecuencia en las formas genéticas, conlleva que la mayoría de los nuevos casos de enfermedades por priones en humanos que surgen en la actualidad son de ECJ esporádica, y por lo tanto de origen o etiología desconocida.

1.5.3. Desarrollo de Guías para la prevención de la transmisión de la ECJ en medios sanitarios

En línea con la política de externalización del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y el Consorcio de Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas - CIBERNED) en el Instituto de Salud Carlos III de Madrid, se creó en 2008 un panel compuesto por ocho expertos externos para llevar a cabo la tarea de revisar las directrices existentes en cada país para la prevención de la transmisión de las EET en centros de salud. Un informe reciente revisa la situación internacional [58]. Según se indica realizó una revisión no sistemática a partir de las páginas web de las instituciones oficiales de todo el mundo, tales como ministerios de sanidad, registros nacionales de vigilancia de ECJ, agencias nacionales de medicamentos y otras instituciones tanto nacionales como internacionales (OMS, administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos, la agencia Europea de medicamentos), de documentos que contuvieran recomendaciones relacionadas con las EET o normas que rigen el manejo de los pacientes o de la

sangre y los productos derivados de la sangre. Ninguna autoridad sanitaria oficial fue invitada a proporcionar guías o documentos oficiales ni a extraer datos sobre sus contenidos, sino que ese trabajo se encomendó a colaboradores de la vigilancia epidemiológica. Todos los documentos originales recogidos, además de un cuestionario de 30 preguntas utilizado para compilar las opiniones individuales, oficialmente autorizados acerca de las prácticas nacionales en países pertenecientes al consorcio EuroCJD, fueron puestos a disposición del panel y usados para diseñar un nuevo cuestionario. Aunque todos estos documentos nacionales e internacionales fueron examinados por los autores con el objetivo de diseñar las preguntas del cuestionario, los documentos no fueron utilizados para completar las respuestas nacionales al cuestionario. El procedimiento de recogida de datos comprendió dos pasos: en primer lugar, en primavera del 2009, el coordinador de la red EuroCJD, el profesor RG Will (Universidad de Edimburgo), invitó a todos los participantes en la red a identificar las directrices nacionales en materia de ECJ de sus países miembros; y en segundo lugar, en abril del 2009, el cuestionario fue enviado por correo electrónico a los representantes de todos los países de la red EuroCJD. El cuestionario incluyó 91 preguntas binarias (sí/no) centradas en el contenido de las directrices nacionales con respecto a la prevención de la transmisión de la ECJ en los centros de salud. El cuestionario fue adaptado a los ámbitos específicos abordados en el proyecto, a saber:

- Preguntas generales.
- Sangre y productos derivados de la sangre.
- Identificación y seguimiento de personas a riesgo de ECJ por razones de salud pública.
- Procedimientos médicos.
- Descontaminación de dispositivos médicos.

Las cuestiones cubrieron las áreas observadas en las políticas y procedimientos de los países con casos notificados de variante de ECJ y en particular, aquellos del Reino Unido. Además, se incluyeron algunos aspectos nuevos. En el estudio, se formularon preguntas sobre la información y o recomendaciones contenidas en documentos oficiales, junto con el título y las referencias a páginas específicas de dichos documentos. Las respuestas fueron tabuladas y, en aquellos casos donde se observaron grandes diferencias entre los países, los documentos ingleses, franceses, alemanes, italianos, españoles y suecos citados fueron revisados por uno o más de los autores del informe. El informe puso en evidencia la existencia de recomendaciones escritas en 17 países. Sin embargo los contenidos variaban de forma considerable.

Uno de los aspectos más desarrollados y comunes en varios países hacía referencia a recomendaciones para clínicos orientadas a la toma de decisiones ante situaciones de riesgo potencial de encontrarse en una situación de riesgo más alto dadas las características del enfermo a intervenir y el tipo de intervención, por ejemplo no susceptible de ser realizado con instrumental desechable. Es evidente la necesidad de racionalizar la toma de decisiones en este terreno a partir de una lógica incorporada a un árbol de decisión. Esta necesidad motivó parte del trabajo de esta tesis.

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La práctica quirúrgica y en general los procedimientos invasivos llevados a cabo con instrumental reutilizado podrían constituir una vía de transmisión para las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Esto conlleva que una parte, quizá importante, de los casos esporádicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob podría tener su origen en intervenciones quirúrgicas.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Describir la cirugía acontecida en casos de ECJ esporádica y personas libres de la enfermedad en Dinamarca y Suecia, teniendo en cuenta el tipo de cirugía, el momento de la vida del sujeto en que fue realizada y la latencia hasta el comienzo de la sintomatología clínica de la enfermedad.
2. Evaluar el riesgo de transmisión de la ECJ esporádica en Dinamarca y Suecia

para diferentes tipos de cirugía, teniendo en cuenta el momento de la vida del sujeto en que aconteció dicha cirugía, con especial interés en aquellas intervenciones quirúrgicas acontecidas en los casos de ECJ esporádica una o más décadas antes del comienzo clínico de la enfermedad.

3. Identificar procedimientos quirúrgicos especialmente frecuentes durante el curso clínico de la enfermedad que puedan ser particularmente responsables de la contaminación accidental o inadvertida del instrumental quirúrgico.
4. Cuantificar el riesgo de adquisición de ECJ esporádica y facilitar inferencias utilizando dos clasificaciones de procedimientos quirúrgicos: una clasificación basada en grupos anatómicos, y otra basada en la teoría o modelo actualmente vigente de la invasión y diseminación de priones
5. Contribuir al desarrollo de guías clínicas para la prevención de la posible transmisión de la ECJ en el medio sanitario.

Capítulo 3

Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

3.1.1. Población y tiempo a estudio

La base poblacional del estudio fue la población de 40 o más años anualmente residente en Suecia durante el periodo 1987-2002 y en Dinamarca durante el periodo 1994-2003. Ambos países mantienen continuamente actualizados los registros centralizados de la población, permitiendo obtener retrospectivamente a fechas determinadas listados de toda la población residente con fechas de nacimiento, sexo, residencia según municipio y número personal.

3.1.2. Tipo de estudio

Para el presente estudio se adoptó un diseño de casos y controles con dos grupos control, uno apareado y otro no apareado. Se seleccionaron dos grupos de controles con el fin de mejorar la reproducibilidad del estudio, la robustez de los resultados

y la comparación con trabajos anteriores publicados en los que se hubieran incluido cualquiera de los dos tipos de controles (apareados o no apareados).

3.1.3. Selección de casos

Se definió un caso como una persona residente en Suecia o Dinamarca diagnosticada de ECJ, miembro de la base poblacional del estudio, que una vez revisada su historia clínica y anatomopatológica cumplió los criterios diagnósticos establecidos por el grupo europeo para la vigilancia de la ECJ [59]. Estos criterios diagnósticos se muestran en la figura 3.1. Los casos potenciales iniciales del estudio fueron 290 (212 suecos y 78 daneses). En el caso de Suecia estos casos fueron identificados a partir de los Registros de Mortalidad, Registros Nacionales de Altas Hospitalarias y la Unidad Nacional de Vigilancia, y en el caso de Dinamarca a partir de la Unidad Nacional de Vigilancia.

Los casos identificados a partir de los registros de mortalidad o de los registros de altas hospitalarias correspondieron a aquellos con un diagnóstico principal o secundario de ECJ a la muerte o al alta. Los códigos correspondientes a un diagnóstico de ECJ fueron, 046.1 o 331.5 de acuerdo con la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9), y A810.0 o F021 de acuerdo con la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10).

En cada uno de los casos potenciales inicialmente considerados se validó el grado de certeza diagnóstica (confirmado o probable), así como las fechas de comienzo clínico y de muerte. El estudio incluyó finalmente 167 casos validados (108 suecos y 59 daneses) con diagnóstico correspondiente confirmado o probable y con comienzo clínico durante el periodo de estudio en cada país. El estado vital de los casos fue verificado en 2003 a través de los registros nacionales de población y el con-

tacto directo. La residencia en el país durante cada uno de los años de estudio de altas hospitalarias y según el curso vital fue comprobada en Suecia a partir de las poblaciones residentes anualmente registradas.

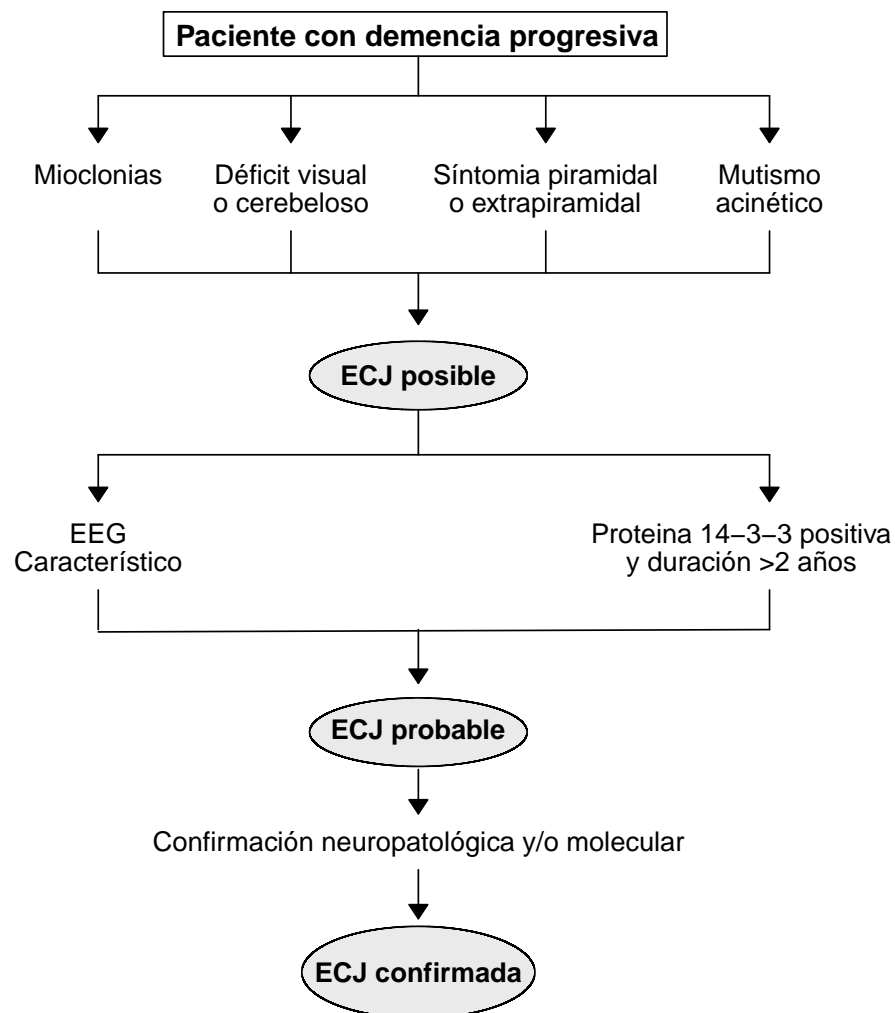


Figura 3.1: Esquema teórico secuencial resumido para diagnóstico de la ECJ esporádica.

3.1.4. Selección de controles

Los controles fueron seleccionados aleatoriamente de los registros nacionales de población. Se seleccionaron un total de 835 controles apareados (540 suecos y 295 daneses) correspondientes a una selección de cinco controles por caso. Para la selección de los controles, en Suecia se obtuvieron contajes anuales de la población a 31 de Diciembre de cada año, y en Dinamarca de la población de residentes durante el tiempo de estudio. El emparejamiento se realizó por sexo, año y mes de nacimiento, y municipio de residencia a 31 de Diciembre del año de muerte del caso. En tres de los casos no se conocía el año de muerte. En su lugar se tomó el año de la última alta hospitalaria que el caso tenía registrada. Por otro lado, los controles no apareados incluidos en el estudio fueron un total de 2,224 (1,340 suecos y 884 daneses). La selección realizada fue de 20 por millón para Suecia y de 30 por millón para Dinamarca. Este procedimiento de muestreo se realizó en cada país para cada uno de los años de comienzo de clínica de los casos.

3.1.5. Obtención de datos de exposición (procedimientos quirúrgicos llevados a cabo)

A partir de los registros de altas hospitalarias se obtuvieron de forma retrospectiva datos sobre todas las estancias hospitalarias en el pasado de casos y controles. Estos datos incluían el código de hospital y departamento de ingreso, el diagnóstico, las fechas de entrada y de alta de cada departamento y los diagnósticos así como los códigos de los procedimientos o intervenciones quirúrgicas registrados al alta (en este último caso se incluyen por normas administrativas aquellas a las que habían estado sometidos durante la estancia hospitalaria en ese departamento).

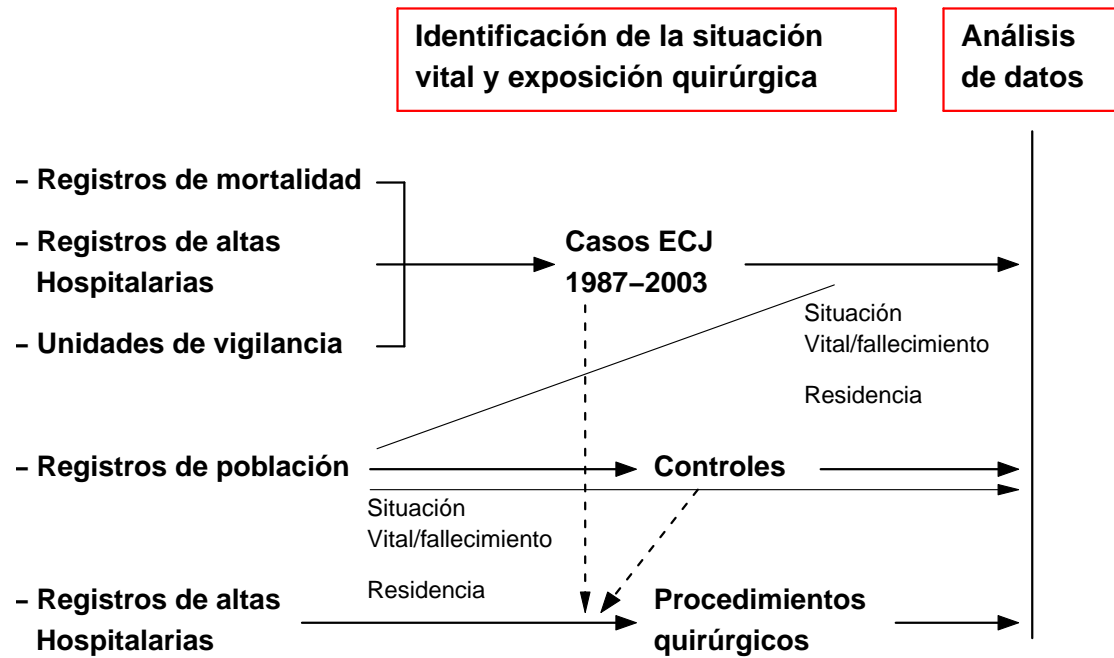


Figura 3.2: Diseño del estudio caso-control.

Tabla 3.1: Casos y controles incluidos en el estudio.

Año de comienzo clínico	Casos de ECJ esporádica					Controles		
	Total	Confirmado/ probable	Hombre/ mujer	Sueco/ danés	Edad media	Apareados	No apareados	
							Total	Sueco/ danés
1987	3	1/2	3/0	3/0	59	15	79	79/0
1988	4	2/2	2/2	4/0	68	20	80	80/0
1989	6	2/4	4/2	6/0	67	30	80	80/0
1990	6	4/2	5/1	6/0	59	30	81	81/0
1991	3	1/2	2/1	3/0	61	15	82	82/0
1992	4	3/1	2/2	4/0	66	20	83	83/0
1993	6	4/2	1/5	6/0	70	30	83	83/0
1994	13	5/8	6/7	9/4	70	65	179	84/95
1995	8	4/4	5/3	7/1	70	40	171	84/87
1996	7	4/3	1/6	2/5	68	35	172	85/87
1997	19	17/2	7/12	11/8	63	95	172	85/87
1998	16	12/4	7/9	11/5	68	80	178	86/92
1999	17	13/4	10/7	11/6	66	85	176	86/90
2000	14	12/2	4/10	10/4	69	70	172	87/85
2001	17	12/5	9/8	11/6	68	85	180	87/93
2002	14	12/2	6/8	4/10	65	70	183	88/95
2003	10	5/5	4/6	0/10	68	50	73	0/73
Total	167	113/54	78/89	108/59	67	835	2224	1340/884

3.2. Periodos para medida de la exposición quirúrgica

La exposición quirúrgica a estudio, desde el punto de vista etiológico, podría estar implicada en una potencial transmisión de la enfermedad en dos aspectos (Figura 3.3):

- La cirugía de improbable naturaleza causal para el paciente intervenido por padecer la enfermedad clínicamente o por estar en proximidad al comienzo

que sugiriera encontrarse ya en periodo de incubación "cirugía potencialmente contaminante del instrumental quirúrgico".

- La cirugía potencialmente causal de ECJ por haber acontecido en un periodo previo al comienzo de la enfermedad y de considerable duración "cirugía potencialmente activa como puerta de entrada del agente infeccioso del caso en estudio".

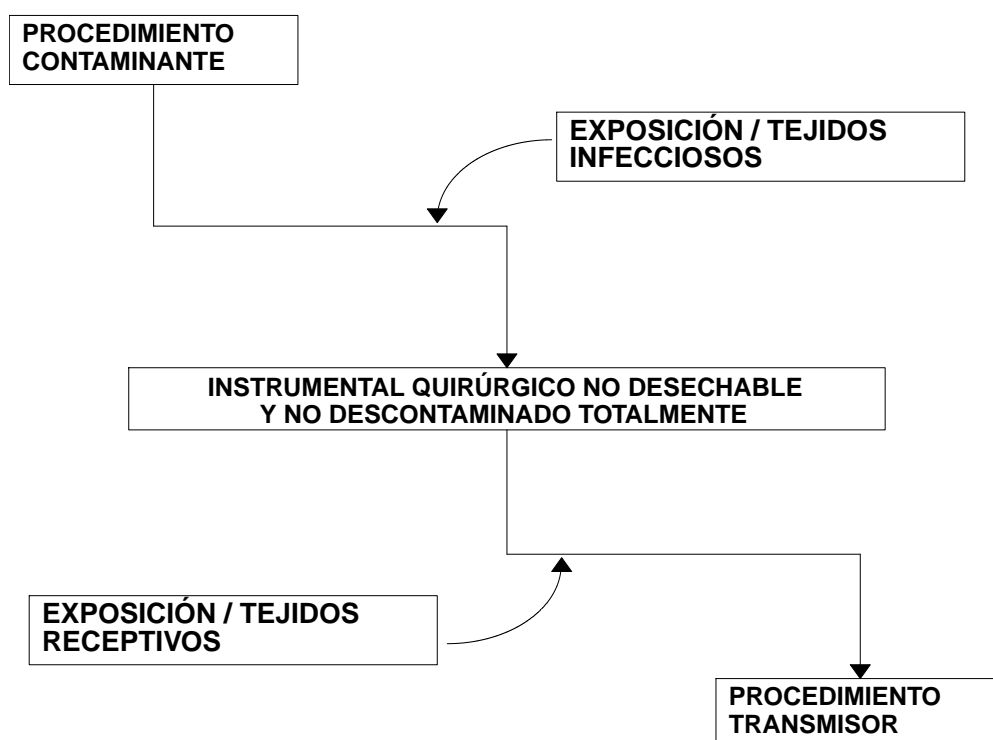


Figura 3.3: Implicación potencial de la cirugía en la transmisión de la ECJ (Cortesía de A. Rábano).

La fragmentación del historial quirúrgico en periodos podría arrojar luces sobre factores determinantes de la realización de la misma o de la longitud del periodo

de incubación. Con el fin de estudiar la cirugía acontecida en casos y controles en diferentes momentos de la vida de los mismos, se dividió el historial hospitalario de ambos en una serie de periodos con la ayuda de dos índices temporales operativos concretos: dos fechas. En primer lugar se procedió a eliminar para el estudio posterior la cirugía potencialmente irrelevante, como puerta de entrada de consecuencia en ECJ por razones de escaso periodo de incubación o presencia demostrada de la enfermedad en el momento de la cirugía. Para ello se dividió el historial hospitalario de los casos en cinco periodos, tomando como referencia la fecha de fallecimiento y de comienzo clínico. A partir de estas fechas se establecieron tres puntos temporales en el historial hospitalario de cada caso. Estos puntos temporales fueron establecidos a uno, diez y veinte años del comienzo clínico. De esta forma todo el historial hospitalario de los casos registrado a un año o más del comienzo clínico quedó dividido en tres periodos. El primero de estos periodos abarcaría toda la cirugía acontecida en los casos veinte o más años antes del comienzo clínico de la ECJ, el segundo periodo abarcaría aquella cirugía acontecida entre diez y veinte años antes del comienzo clínico y el tercer periodo abarcaría la cirugía acontecida entre uno y diez años antes del comienzo clínico. El resto del historial hospitalario de los casos, desde un año antes del comienzo hasta la muerte, fue dividido en otros dos periodos, uno correspondiente al año previo al comienzo clínico y el otro al periodo transcurrido entre el comienzo clínico y la muerte del caso. Con estos dos periodos, que serían el cuarto y quinto respectivamente en el cómputo general, el historial hospitalario de los casos quedó dividido en cinco periodos (Figuras 3.4 y 3.5).

La elección de estos periodos estuvo fundamentada en razones biológicas, como la duración de periodos de incubación en casos iatrogénicos de 1 a 24 años [10, 60–62] y el curso rápido de la ECJ iatrogénica [10] (inferior a dos años), lo que hacía pensar que durante algunos meses del año precedente al comienzo clínico

abierto podían existir cambios de conducta o equilibrio motor que facilitasen caídas, accidentes, o desencadenasen inquietudes o malestar capaz de finalizar en cirugía como tratamiento o en exploraciones invasivas y tratamiento de patologías benignas (hernias, miomas, etc, sugestivas de estar detrás del malestar difuso).

Como bien se ha comprobado en modelos animales tomando muestras en diferentes momentos del periodo de incubación, en los que se ve que son menos infectivos los tejidos (cerebro) obtenidos tras cortos periodos de incubación [41], sería apropiado aceptar que dado que durante la fase clínica el sujeto tiene en sus tejidos una mayor concentración de proteína priónica, ello incrementa la probabilidad de contaminación del instrumental quirúrgico frente a lo acontecido en pacientes quirúrgicos asintomáticos.

A efectos de asignación causal se ha venido a considerar como parte de la fase clínica el año previo al comienzo clínico de la enfermedad. La razón de esto es que la fecha de comienzo clínico generalmente no corresponde al momento en que la enfermedad fue diagnosticada. Habitualmente el diagnóstico, si llevado a cabo en vida, es posterior al momento en el que la sintomatología clínica se empezó a manifestar. Además, en los momentos próximos al comienzo clínico difícilmente la cirugía justificaría el origen de la enfermedad, ya que tanto la ECJ iatrogénica como el resto de las EETH se caracterizan por periodos de incubación muy largos, de años o incluso décadas.

En resumen, la cirugía en periodos 1 a 3 podría estar asociada causalmente a la ECJ y es la que se ha considerado en este estudio como potencialmente responsable de la adquisición de la enfermedad, mientras que la de los periodos 4 y 5 podría más bien estar relacionada con la ECJ como consecuencia de prácticas terapéuticas bien conocidas en alimentación (gastrostomías, etc) o accidentalmente por caídas

con fracturas óseas, etc, y es la que se ha considerado como potencialmente más responsable de la contaminación del instrumental quirúrgico.

Una vez dividido el historial hospitalario de los casos en los cinco periodos, el siguiente paso fue realizar una división equivalente en el de los controles con el fin de poder comparar las frecuencias de exposición a cirugía de los casos en esos periodos con las de los controles en periodos similares. Para ello, en primer lugar se tomaron dos fechas equivalentes a las fechas de comienzo clínico y muerte de los casos. Estas fechas se denominaron como fechas índice 1 y 2. Como fecha índice 1 se tomó, para controles apareados la fecha de muerte del caso correspondiente, y para controles no apareados el 31 de diciembre del año en el que el control fue seleccionado. Como fecha índice 2 se tomó, para controles apareados la fecha de comienzo clínico del caso correspondiente, y para controles no apareados la fecha resultante de restar a la fecha índice 1 la duración media de la enfermedad de los casos. Una vez establecidas estas dos fechas para cada uno de los controles, se procedió a dividir su historial hospitalario en periodos equivalentes a los de los casos. Para ello se tomaron tres puntos temporales partiendo de la fecha índice 2 (análoga al comienzo clínico de los casos) a uno, diez y veinte años. Estos tres puntos temporales delimitaron los periodos 1, 2 y 3 en el historial hospitalario de los controles. El resto del curso vital de los controles fue dividido en otros dos periodos (4 y 5), utilizando las fechas índice 1 y 2. De esta forma el historial hospitalario de los controles quedó dividido en cinco periodos (Figuras 3.3 y 3.4). Los periodos 1, 2 y 3 recogerían la cirugía acontecida en los controles a 1 o más años de la fecha índice 2, y los periodos 4 y 5 recogerían la cirugía acontecida en el año previo a la fecha índice 2 y durante el periodo comprendido entre la fecha índice 2 y la fecha índice 1.

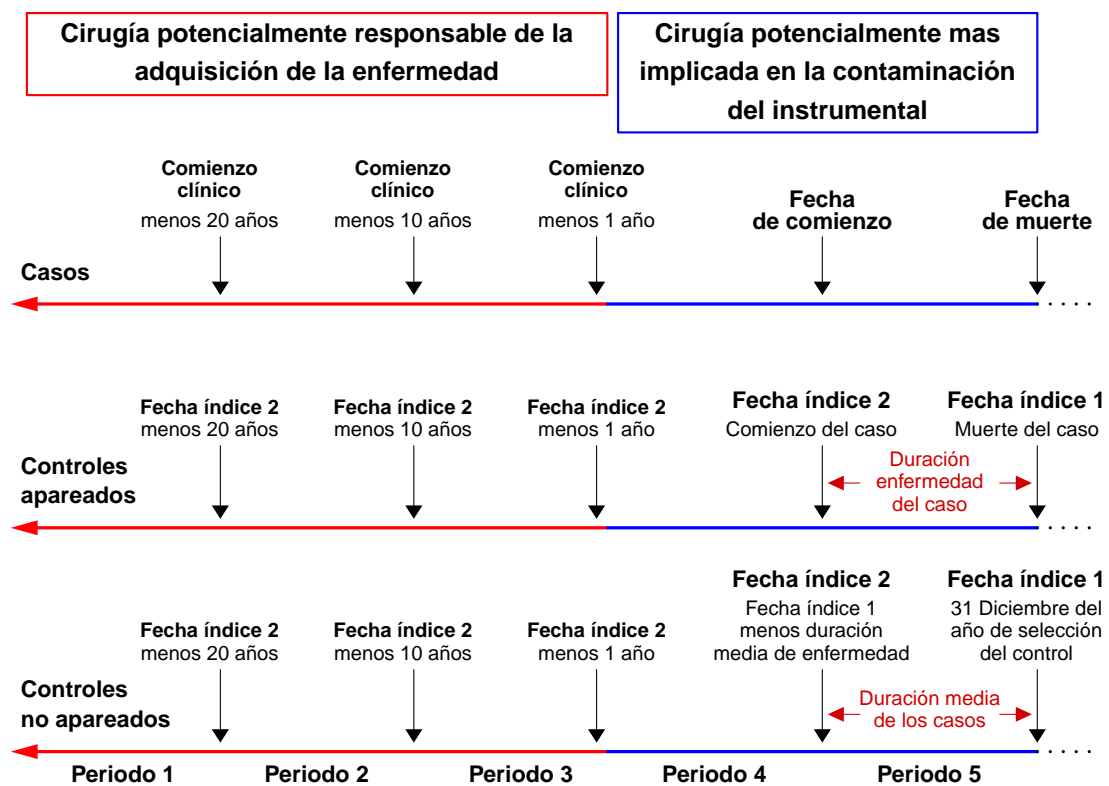


Figura 3.4: Diseño de periodos para la medida de la exposición quirúrgica.

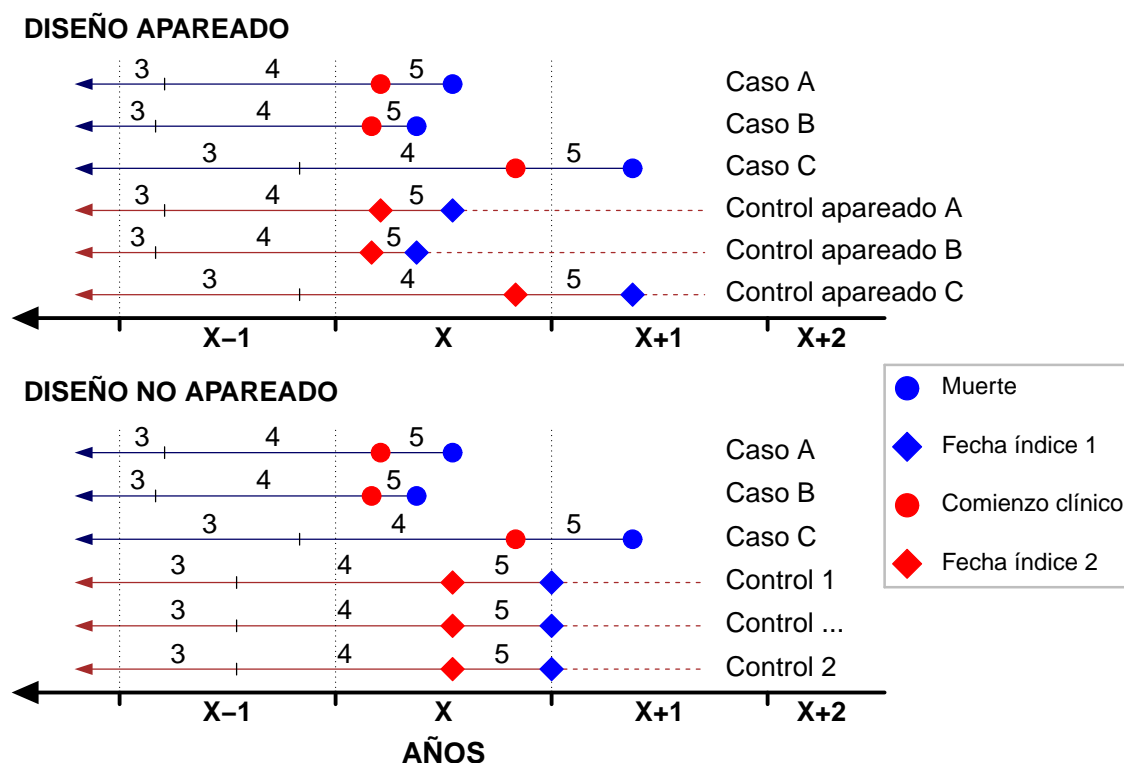


Figura 3.5: Diseño de períodos para la medida de la exposición quirúrgica.

3.3. Clasificación de la cirugía

3.3.1. Clasificación por grupos anatómicos

Los registros de altas hospitalarias sueco y danés tienen toda la cirugía codificada, códigos que a su vez están clasificados por grupos o capítulos anatómicos. Suecia y Dinamarca tenían sus propios sistemas de codificación y clasificación de la cirugía, los cuales estuvieron utilizando hasta mediados de los 90 [63, 64]. Concretamente Dinamarca estuvo utilizando su propio sistema hasta 1995 y Suecia el suyo hasta 1996. Ambos países abandonaron sus procedimientos de codificación y clasificación y adoptaron una metodología común, que es la actual clasificación nórdica (NOMES-

CO) de procedimientos quirúrgicos. En base a estos sistemas, el danés, el sueco y la NOMESCO, se identificó y clasificó la cirugía de los casos y de los controles [63–65]. La NOMESCO 4.0 proporcionó la clasificación más detallada a partir de la cual pudieron agregarse los códigos según las exigencias de los grupos previos, habitualmente menos definidos y con menor número de códigos. Estas clasificaciones tienen un componente anatómico, uno técnico y algún dígito que representa información diferente como "bilateral", "asociado a otro código en la misma operación", etc.

En primer lugar se identificaron una serie de códigos que hacían referencia a procedimientos que no eran propiamente intervenciones quirúrgicas. Estos procedimientos correspondían a estudios diagnósticos invasivos, a veces con práctica de biopsia pero no necesariamente, como las endoscopias a través de orificios naturales (gastroskopias, colonoscopias, bronoscopias) o no (artroscopias, etc) (Tabla 3.2). Todos estos códigos fueron excluidos de los análisis. Los códigos restantes fueron agrupados en primer lugar en dos grandes bloques: procedimientos de *cirugía mayor* y procedimientos de *cirugía menor*, que se correspondían con los *main procedures* y *subsidiary procedures* de acuerdo con la denominación original proporcionada por las clasificaciones de procedimientos quirúrgicos utilizadas. Los términos de *cirugía mayor* y *cirugía menor* aquí empleados no son del todo precisos ya que muchos de los primeros no son cirugía mayor, que se entiende habitualmente es la que se realiza con anestesia general. Pero debido a que los primeros son definitivamente mucho más agresivos que los segundos se decidió usar esta denominación.

A continuación estos dos bloques de cirugía fueron subdivididos por grupos anatómicos. De esta forma la *cirugía mayor* quedó constituida por un total de 15 grupos anatómicos y la *cirugía menor* por un total de 3. Concretamente este segundo bloque denominado *cirugía menor*, estuvo comprendido por endoscopias con o sin biopsia, procedimientos no invasivos de cirugía menor (tales como punciones lumbares, inci-

siones superficiales o aspiración por aguja) y unos pocos códigos correspondientes a transfusiones de sangre (Tabla 3.3).

Tabla 3.2: Códigos no seleccionados para el análisis

Código	Rúbrica
00000	INGEN OPERATION, test 2
00010	OPERATION AFLYST
0021	Extrakorporeal cirkulation (med eller utan hypotermi)
0040	Ingrepp med suturapparat
0054	Ileostomi (särskild åtgärd v op på gastro-intestkanal etc)
0056	Koledokusdränage
0057	Kolangiografi under operation
0059	Inversio appendicis . ^{en} passant "
0063	Peroperativ angiografi
15250	PHOTOCOAGULATIO IRIDIS
16510	PUNCTURA CORPORIS VITREI DECOMPRESSIVA
21300	HAEMOSTASIS CAVI NASI
21420	COAGULATIO MUCOSAE NASI
65120	VERSIO EXTERNA
65780	EXPRESSIO FOETUS
66320	PALPATIO INTRAUTERINA
66360	AMOTIO COTYLEDONIS MANUALIS
71519	REPOSITIO ARTICULI NON APERTA C ET A
71539	REPOSITIO ARTICULI NON APERTA C ET F
71599	REPOSITIO ARTICULI NON APERTA A S N S
73020	REPOSITIO FRACTURAE NON APERTA
74020	REPOSITIO ARTICULI NON APERTA
75009	REPOSITIO FRACTURAE NON APERTA C M S ET B
75049	REPOSITIO FRACTURAE NON APERTA G ET C
75059	REPOSITIO FRACTURAE NON APERTA R T ET P
89600	ELECTROCOAGULATIO TUMORIS CUTIS
91250	CYSTOMETRIA
91280	UROFLOWMETRI
91380	STIMULATIO RADICIS SPINALIS NERVI SACRALIS
93020	ASPIRATIO
93060	INJECTIO SCLEROSANS VENAE
93500	EXPLORATIO S. EXAMINATIO IN NARCOSI
93800	GIPSBANDAGE
93820	REDRESSATIO
93840	BRISEMENT FORCE
93850	ASPIRATIO VENTRICULI
93930	ARBEJDS-EKG

(sigue en la página siguiente)

Tabla 3.2: Continuación de la tabla

Código	Rúbrica
93935	HYPERVENTILATIONSTEST
94150	RESPIRATORBEHANDLING
94180	CYTOLOGIA EXFOLIATIVA PORTIONIS UTERI
94190	GYNÆKOLOGISK UNDERSØGELSE
94200	APPLICATIO I.U.D. (SPIRAL, POLYGON OG LIGNENDE)
94280	DIURESEØGNING (I FORGIFTNINGSBEHANDLING)
94400	PERSUFFLATIO TUBARUM
94420	INSTILLATIO TUBARUM
94490	ACCOUCHEMENT
94540	ANVENDELSE AF VE-DÆMPENDE MIDLER
94560	PARTUS PROVOCATUS MEDICAMENTALIS
94562	PROVOCATIO PARTUS MEDICAMENTALIS (PROSTAGLANDIN)
94580	STIMULATIO LABORUM MEDICAMENTALIS
94581	STIMULATIO LABORUM MEDICAMENTALIS (OXYTOCIN)
94589	STIMULATIO LABORUM MEDICAMENTALIS
94590	INFUSIO OXYTOCINI POST PARTUM
94810	CIRKULÆR GIPSBANDAGE
94850	GIPSSKINNE
94920	STØTTEBANDAGE
95080	THERAPIA CONSERVATIVA PROPHYLACTICA
99520	SCANNING AF HJERNE
99620	SCANNING AF PLACENTA
99640	SCANNING AF FOSTER
99750	GYNÆKOLOGISK UNDERSØGELSE
DKW10	Packing of anterior cavity of nose
FPB20	Radiofrequency ablation of aberrant pathway or focus of heart
KNBJ01	Frakturreposition, humerus, lukket
KNCJ07	Frakturreposition, pars distalis ulnae et radii, lukket
KNHJ06	Frakturreposition, ossis tarsi alia, lukket
KTJD10	Sonde til ventrikel eller duodenum, anden
KTJD32	Endoskopisk nålebiopsi fra ventrikel
KTLC00	Indlæggelse af intrauterin kontraceptiv device
KTLC10	Fjernelse af intrauterin kontraceptiv device, simpel
KTNB1C	Hård præfabrik.bandage, albueled og underarm
KYNA01	Udtagning af cortico-spongiøs knogle fra bækken
KYNA03	Udtagning af cortico-spongiøs knogle fra andet sted
KYQA00	Excision af hud til senere autograft
KZZA00	
KZZA11	Transplantat (frit), split skin graft
NBH00	Reduction of dislocation of humeroscapular joint; closed
TNX30	Soft bandage; unspecified region

(sigue en la página siguiente)

Tabla 3.2: Continuación de la tabla

Código	Rúbrica
TNX40	External traction; unspecified region
V8060	
V9125	
V9201	
V9202	
V9208	
V9209	
V9212	
V9216	
V9233	
V9241	
V9242	
V9250	
V9253	
V9301	
V9425	
V9499	
V9503	
V9526	
XFE00	Epicardial ultrasonography
XJW96	Other investigative procedure on digestive system
XNA20	
XPX00	
XPX20	
XPX99	
XXA00	Clinical examination requiring general anaesthesia
YNA99	Other excision of tissue from musculoskeletal system for transplantatio
ZXA00	Right side
ZXA05	Left side
ZXD00	Emergency procedure
ZXD10	Scheduled procedure
ZXE10	More than one and less than three hours
ZXH00	
ZXH10	
ZXH40	
ZXH60	
ZZA00	Split skin graft
ZZA50	Full thickness skin graft
ZZR30	Flap of muscle

(Fin de la tabla)

Tabla 3.3: Clasificación de la cirugía según grupos anatómicos.

Tipo de cirugía	Grupo anatómico
<i>Cirugía mayor</i>	Sistema nervioso
	Sistema endocrino
	Ojo y estructuras adyacentes
	Oído, nariz y laringe
	Dientes, mandíbulas, boca y faringe
	Corazón y grandes vasos torácicos
	Pared torácica, pleura, pulmón y otra cirugía torácica
	Mama
	Sistema digestivo y bazo
	Sistema urinario y órganos genitales masculinos
	Ginecología
	Procedimientos obstétricos
	Sistema musculo-esquelético
	Vasos periféricos y sistema linfático
	Piel
<i>Cirugía menor</i>	Cirugía menor
	Endoscopias
	Transfusiones de sangre

3.3.2. Clasificación etiológica

De acuerdo con la teoría o modelo actualmente vigente sobre la invasión y diseminación de priones, la clasificación tradicional basada en grupos anatómicos (por ejemplo la utilizada en el Reino Unido) podría resultar poco específica o sensible a la hora de diferenciar procedimientos quirúrgicos según su nivel de riesgo para la transmisión hipotética de la ECJ. De hecho un estudio en Reino Unido mostraba que más

de la mitad de procedimientos oftalmológicos o neuroquirúrgicos no presentaban los contactos de riesgo que se les atribuían por su clasificación anatómica [66].

Con el fin de proporcionar una clasificación que permitiera discriminar de forma más precisa entre procedimientos de alto y bajo riesgo, mimetizando la literatura experimental antes citada [41], se utilizó una nueva metodología recientemente publicada basada en la identificación de los tejidos contactados por el instrumental quirúrgico durante la intervención y el riesgo de dichos tejidos de cara a la contaminación del instrumental con restos de proteína priónica [67]. Esta metodología permitió realizar una reclasificación de los procedimientos quirúrgicos en niveles de riesgo para la transmisión de la ECJ, como alternativa a la clasificación tradicional basada en grupos anatómicos. Los procedimientos quirúrgicos sobre los cuales se realizó esta reclasificación no fueron todos los utilizados en la clasificación por grupos anatómicos. Concretamente se excluyeron aquellos procedimientos pertenecientes al grupo que había sido denominado como *cirugía menor* (Tabla 3.3). De esta forma, la reclasificación en niveles de riesgo se llevo a cabo sobre aquellos procedimientos que constituían el grupo denominado como *cirugía mayor*.

La asignación del nivel de riesgo a cada procedimiento se basó en dos atributos:

- Tipo de instrumental (desechable o no desechable).
- Tejidos implicados en el procedimiento.

El primer atributo permitió diferenciar entre dos tipos de procedimientos, los que no tienen ningún riesgo y los que pueden tener riesgo para la transmisión de la ECJ. Los procedimientos que no entrañan ningún tipo de riesgo de cara a una posible adquisición de la enfermedad por el paciente intervenido, son aquellos en los que todo el instrumental utilizado es desechable. En el momento en que parte del

instrumental utilizado no es desechable, cabe la posibilidad de que dicho instrumental tenga restos de proteína priónica. Esta posibilidad confiere al procedimiento un cierto riesgo de cara a la hipotética transmisión de la ECJ. El segundo atributo, los tejidos con los que el instrumental entra en contacto durante la intervención, permitió establecer el nivel de riesgo del procedimiento. Para poder establecer el nivel de riesgo de un procedimiento en función de los tejidos implicados en el mismo, el primer paso fue realizar un listado de tejidos y sus hipotéticos niveles de riesgo de cara a la contaminación del instrumental con restos de proteína priónica. En este estudio se utilizó una clasificación de tejidos publicada [68] y consistente en un listado de 21 tejidos y 3 estructuras anatómicas que fueron clasificadas en tres categorías de riesgo (alto, medio o mínimo) para la transmisión de la ECJ (Tabla 3.4). En primer lugar se asignó el primer atributo (tipo de instrumental) a cada uno de los procedimientos seleccionados. Para cada procedimiento realizado con instrumental no desechable se asignaron hasta un máximo de 4 tejidos o estructuras anatómicas de la lista de 24 mostrada en la tabla 3.4. En base a estos tejidos o estructuras anatómicas y su clasificación según la tabla 3.4, se asignó al procedimiento quirúrgico un nivel de riesgo. Para ello un neuropatólogo (A. Rábano) considerando cada uno de los códigos quirúrgicos en estudio y su rúbrica (por ejemplo gastrectomía completa, legrado uterino, etc) identificó los cuatro tejidos a su juicio más contactados por el instrumental no desechable en el procedimiento al que asignó el nivel de riesgo más alto de los tejidos identificados como propios de ese procedimiento. Aquellos procedimientos realizados con instrumental desechable fueron clasificados como procedimientos "sin riesgo". De esta forma la cirugía quedó clasificada en cuatro categorías de riesgo hipotético para la transmisión de la ECJ (alto, medio, mínimo y sin riesgo).

Tabla 3.4: Listado de tejidos o estructuras anatómicas y nivel de riesgo asociado.

Nivel de riesgo	Tejido	Estructura anatómica
Alto	Cerebro	
	Médula espinal	
	Retina	
	Nervio óptico	
	Ganglios espinales	
	Ganglio trigémino	
	Glándula pituitaria	
	Duramadre	
Medio	Nervios periféricos	Polo anterior oftálmico
	Bazo	Peritoneo
	Nódulos linfáticos	Tejido subcutáneo (alta densidad de terminaciones nerviosas sensibles)
	Amígdala	
	Timo	
	Placenta	
	Pulmón	
	Hígado	
	Riñón	
	Vasos sanguíneos	
	Mucosa olfativa	
	Líquido cefalorraquídeo	
	Músculo	
Mínimo	Otros	

3.4. Medida de exposición quirúrgica individual

Para medir la exposición quirúrgica de cada sujeto se tuvieron en cuenta dos aspectos:

- Tipo de cirugía realizada.
- Momento de la vida de la persona en que había sido realizada.

El tipo de cirugía fue definido en función del procedimiento utilizado para la clasificación de la misma (clasificación por grupos anatómicos o clasificación etiológica). Según la clasificación por grupos anatómicos se definen en primer lugar dos tipos de cirugía correspondientes a los dos grandes bloques en que esta fue dividida y que habían sido denominados como *cirugía mayor* y *cirugía menor*, y en segundo lugar hasta un total de 18 tipos de cirugía correspondientes a cada uno de los grupos anatómicos concretos en que estos dos bloques habían sido desagregados (Tabla 3.3). Según la clasificación etiológica se definen, por un lado cuatro tipos de cirugía correspondientes al hipotético nivel de riesgo de cara a la transmisión de la ECJ (alto, medio, mínimo o sin riesgo), y por otro lado hasta un total de 21 tipos de cirugía en función de los tejidos o estructuras anatómicas implicadas en el procedimiento (Tabla 3.4).

El momento de la vida del sujeto en que un tipo de cirugía concreto había tenido lugar contaba con dos valores incorporados, uno era la edad a la cirugía, definida por la fecha de nacimiento y de alta, y el otro el periodo, de acuerdo con la división por periodos realizada (Figura 3.3), que indicaba la posible latencia exigida para aparición de la enfermedad. Cada procedimiento quirúrgico fue asignado a uno de los cinco periodos en los que había sido dividido el historial hospitalario del sujeto. Para ello se utilizó la fecha de alta correspondiente a la estancia hospitalaria durante la cual dicho procedimiento había sido registrado.

De esta forma pudo medirse la exposición individual a cada tipo de cirugía en cada uno de los cinco periodos. Como ya se indicó, los tres primeros periodos en que había sido dividido el historial hospitalario los casos recogían aquella cirugía poten-

cialmente implicada en la adquisición de la enfermedad, mientras que los periodos 4 y 5 recogían aquella cirugía potencialmente más implicada en la contaminación del instrumental quirúrgico al haber sido realizada durante la fase clínica o cerca de la fase clínica del enfermo. Además de considerar cada periodo por separado, se procedió a agrupar por un lado los periodos 1 a 3 y por otro los periodos 4 y 5, midiendo en cada uno de estos dos periodos agrupados la exposición a cada tipo de cirugía.

3.4.1. Exposición a intervenciones según grupos anatómicos

La medida de la exposición a cirugía desde el punto de vista de grupos anatómicos no se realizó exactamente del mismo modo en los periodos 1 a 3 que en los periodos 4 y 5. Se describen a continuación los procedimientos de medida de la exposición quirúrgica llevados a cabo en cada caso concreto.

3.4.1.1. Exposición en periodos 1-3

Para medir la exposición en los tres primeros periodos, considerando tanto cada periodo por separado como los tres conjuntamente, se definieron tres niveles de exposición:

- Expuestos a la cirugía en estudio.
- Expuestos a otros tipos de cirugía.
- No expuestos.

La primera categoría recogió aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis tenían registrada al menos un alta hospitalaria con al menos un procedimien-

to quirúrgico clasificado dentro del tipo de cirugía en estudio. La segunda categoría agrupó aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis tenían registrada algún alta hospitalaria con algún procedimiento quirúrgico, pero en ningún caso perteneciente al tipo de cirugía en estudio. La tercera y última categoría estuvo constituida por aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis no tenían ningún procedimiento quirúrgico registrado, es decir, individuos libres de cirugía durante ese periodo.

3.4.1.2. Exposición en periodos 4-5

Para medir la exposición en los periodos 4 y 5, tanto para cada periodo por separado como para los dos conjuntamente, se definieron únicamente dos niveles de exposición:

- Expuestos a la cirugía en estudio.
- No expuestos.

La primera categoría recogió aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis tenían registrada al menos un alta hospitalaria con al menos un procedimiento quirúrgico clasificado dentro del tipo de cirugía en estudio. La segunda recogería el resto de individuos, es decir, todos aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis no tuvieran registrada ningún alta con algún procedimiento quirúrgico clasificado dentro del tipo de cirugía en estudio. La forma de medir la exposición en los tres primeros periodos contaba con un grupo libre de cualquier tipo de cirugía. En cambio en los análisis relativos a estos dos últimos periodos la exposición se midió de forma binaria (expuesto/no expuesto). La razón de esto es que la cirugía acontecida en los casos durante estos dos periodos no es considerada factor causal de

la enfermedad sino la invesa, es decir muchos de los procedimientos acontecidos en estos periodos son originados por la propia enfermedad, por lo que es precisamente esta la cirugía posiblemente más responsable de la contaminación del instrumental quirúrgico. Por esta razón no es necesario disponer de un grupo libre de cirugía para comparar las frecuencias de exposición en casos y controles.

3.4.2. Exposición a tejidos

Cuando se utilizaba la clasificación etiológica para asignar niveles de riesgo a la cirugía, en primer lugar se identificaban para cada procedimiento aquellos tejidos con los que probablemente el instrumental quirúrgico hubiera entrado en contacto. En base a esta asignación de tejidos se procedió a definir un determinado tipo de cirugía en función de si un determinado tejido estaba implicado. Desde este punto de vista de tejidos o estructuras anatómicas la medida de la exposición quirúrgica fue equivalente a la descrita en el punto anterior para grupos anatómicos.

Para los tres primeros periodos se definieron tres categorías o niveles de exposición:

- Expuestos a la cirugía en estudio.
- Expuestos a otros tipos de cirugía.
- No expuestos.

La primera categoría recogió aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis tenían registrada al menos un alta hospitalaria con al menos un procedimiento quirúrgico en el que el instrumental hubiera estado en contacto con el tejido en estudio. La segunda categoría agrupó aquellos individuos que en el periodo con-

creto de análisis tenían registrada algún alta hospitalaria con algún procedimiento quirúrgico pero en ningún caso un procedimiento en el que el instrumental hubiera contactado el tejido en estudio. La tercera y última categoría estuvo constituida por aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis no tenían ningún procedimiento quirúrgico registrado, es decir, individuos libres de cirugía durante ese periodo. Este tercer grupo de sujetos, el de no expuestos, era exactamente el mismo que cuando se medía la exposición quirúrgica en base a grupos anatómicos.

Para los periodos 4 y 5 se definieron dos niveles o categorías de exposición:

- Expuestos a la cirugía en estudio.
- No expuestos.

La primera categoría recogió aquellos individuos que en el periodo concreto de análisis tenían registrada al menos un alta hospitalaria con al menos un procedimiento quirúrgico en el que hubiera estado implicado el tejido en estudio. La segunda recogió el resto de individuos.

3.4.3. Exposición por niveles de riesgo

Los procedimientos utilizados para medir la exposición a grupos anatómicos y a tejidos presentan una gran similitud. Sin embargo la medida de exposición a niveles de riesgo es bastante diferente. En primer lugar, no hay distinción en el número de niveles o categorías de exposición en función de si esta es medida para los tres primeros periodos o para los dos últimos. En segundo lugar, cuando se medía la exposición a grupos anatómicos o a tejidos un mismo sujeto podía estar expuesto en un mismo periodo a varios tipos de cirugía simultáneamente. Por ejemplo, un sujeto

que tuviera registrados en un mismo periodo diversos procedimientos clasificados en diferentes grupos anatómicos habría estado expuesto en ese periodo a cada uno de esos grupos anatómicos. En el caso de los tejidos asignados, un sujeto con un único procedimiento registrado en un determinado periodo podría estar expuesto a diversos tejidos simultáneamente durante ese periodo, concretamente a tantos como hubieran sido identificados para ese procedimiento. Sin embargo esto no fue posible al medir la exposición a niveles de riesgo, ya que un sujeto únicamente fue asignado al nivel de riesgo más alto de la cirugía que tenía registrada durante un periodo concreto. De esta forma si un sujeto tenía registrados diversos procedimientos quirúrgicos durante un periodo determinado, se le asignó el nivel de riesgo más alto de todos ellos. Por ejemplo, si un sujeto tenía registrados durante un periodo dos procedimientos, uno de riesgo medio y otro de riesgo alto, se consideraba al sujeto como expuesto a riesgo alto durante ese periodo. De esta forma los niveles o categorías de exposición son:

- Alto.
- Medio.
- Mínimo.
- Sin riesgo.
- No expuestos.

La categoría de "no expuestos" recogió aquellos sujetos que durante el periodo concreto analizado no habían tenido registrado ningún procedimiento quirúrgico. Por lo tanto en los tres primeros periodos, el grupo de no expuestos fue exactamente el mismo independientemente de que se estuviera midiendo la exposición a grupos anatómicos, a tejidos o a niveles de riesgo.

3.5. Análisis estadístico

Se evaluaron las posibles asociaciones entre las manifestaciones clínicas o subclínicas de la ECJ esporádica y la exposición a los diferentes tipos de cirugía descritos. Estas asociaciones fueron evaluadas por separado en cada uno de los periodos de análisis, considerando los cinco periodos por separado y agrupando los periodos 1 a 3 por un lado y los periodos 4 y 5 por otro. Las asociaciones fueron cuantificadas a través de la odds ratio, comparando las frecuencias de expuestos y no expuestos a la cirugía de interés en los casos con estas mismas frecuencias en los controles. Para los tres tipos de exposición considerados (grupos anatómicos, tejidos y niveles de riesgo) la categoría de referencia utilizada en el cálculo de la odds ratio fue siempre la de "no expuestos". La estimación de las odds ratios y sus respectivos intervalos de confianza al 95 % se llevaron a cabo aplicando, modelos de regresión logística condicional en las comparaciones con controles apareados, y modelos de regresión logística ajustados por sexo, edad y año de residencia en las comparaciones con controles no apareados. Cada modelo de regresión logística tuvo en cuenta únicamente la exposición a un tipo de cirugía, por lo que no estimó el efecto de la exposición a un tipo de cirugía ajustado por el efecto de la exposición a otros tipos diferentes de cirugía.

3.6. Transferencia de resultados

3.6.1. Aplicación al desarrollo de Guías Clínicas y de Salud Pública

En la introducción se hizo amplia referencia al trabajo desarrollado en ECDC/CIBERNED para describir y elaborar recomendaciones destinadas a la prevención de la transmi-

sión de la ECJ en medios sanitarios.

3.6.2. Esquema de la orientación

Las razones fundamentales para la prevención mostradas en las figuras 3.6-3.8 y en la tabla 3.5, combinan mediante su interacción dos fuentes de información: las características relativas al paciente y las propias del procedimiento quirúrgico concreto al que el paciente haya estado sometido. Esta interacción paciente-procedimiento trata de identificar una situación clínica en la que la intervención indicada corresponda a una categoría de procedimientos quirúrgicos más frecuentemente llevada a cabo en pacientes con ECJ durante la última parte del periodo de incubación o en los momentos iniciales de la sintomatología clínica, momentos en los que la infectividad potencial de los instrumentos quirúrgicos reutilizables debe ser mayor. Hay pruebas de laboratorio que evidencian claramente esta alta infectividad, por ejemplo, en estudios en los que se ha demostrado que la infectividad en la transmisión experimental de la EEB y el scrapie se incrementa con la progresión del periodo de incubación de los animales infectados [69–72]. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, la asociación entre tipos específicos de procedimientos quirúrgicos y el comienzo clínico de la ECJ no ha sido claramente cuantificada desde el punto de vista epidemiológico.

La efectividad de cualquier pauta en términos de identificar con precisión y tratar de forma apropiada tales interacciones paciente-procedimiento dependerá en primer lugar de la utilización de criterios de reconocimiento de patrones para eventos de alto riesgo adecuados, los cuales, en teoría, vienen definidos por:

1. La combinación de las características del paciente.

2. La presencia de un procedimiento quirúrgico de entre aquellos listados por la OMS y las tablas ad-hoc de procedimientos quirúrgicos que tienen un exceso de riesgo para la ECJ.
3. Cualquier procedimiento quirúrgico identificado a partir de aquellos más frecuentemente llevados a cabo durante la última parte del periodo de incubación o en momentos iniciales de la sintomatología clínica de la ECJ.

Las decisiones llevadas a cabo usando los algoritmos basados en la teoría propuesta por las figuras 3.6-3.8 y en la tabla 3.5 probablemente tendrían un impacto mayor si fuesen aplicadas a aquellos procedimientos quirúrgicos denotados por $B2$, es decir, procedimientos quirúrgicos de "riesgo medio" asociados con el comienzo clínico de la ECJ, que hubieran sido llevados a cabo sobre personas diagnosticadas de ECJ. En términos de las intersecciones paciente-procedimiento mostradas en las figuras 3.6-3.8 y en la tabla 3.5 esta situación se denota aquí como $A1 \cap B2$. Las características de dichos procedimientos quirúrgicos y las asociaciones cuantificadas por la odds ratio podrían integrarse posteriormente dentro de las recomendaciones para el manejo de eventos definidos, en términos de interacción paciente-procedimiento, por $Ai \cap B2$. Esto sería particularmente interesante en aquellos casos donde los antecedentes familiares o los marcadores de riesgo biológico de ECJ faltasen, es decir, aquellas situaciones denotadas por $A5 \cap B2$ y posiblemente $A6 \cap B2$.

3.6.3. Detección de eventos conjuntos con posible presencia de infectividad de ECJ

Cuando los eventos son independientes las probabilidades condicionales y de intersección de eventos mostradas en la figura 3.7 quedan de la siguiente forma:

$$P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$$

$$P(A/B) = P(A)$$

Cualquier situación en la que la probabilidad de un procedimiento de riesgo medio (B2) resultó ser mayor cuando la ECJ estaba presente (A1) que cuando estaba ausente (A7), podría estar determinada por la presencia de procedimientos B2, a saber:

$$P(B2/A1) > P(B2/A7) \quad \text{o} \quad \frac{P(B2/A1)}{P(B2/A7)} > 1$$

Suponiendo que estas probabilidades pudieran corresponder a incidencias, los eventos conjuntos caracterizados por $\frac{P(B2/A1)}{P(B2/A7)} > 1$ indicarían un exceso de riesgo que podría ser cuantificado mediante la aplicación de modelos de regresión logística.

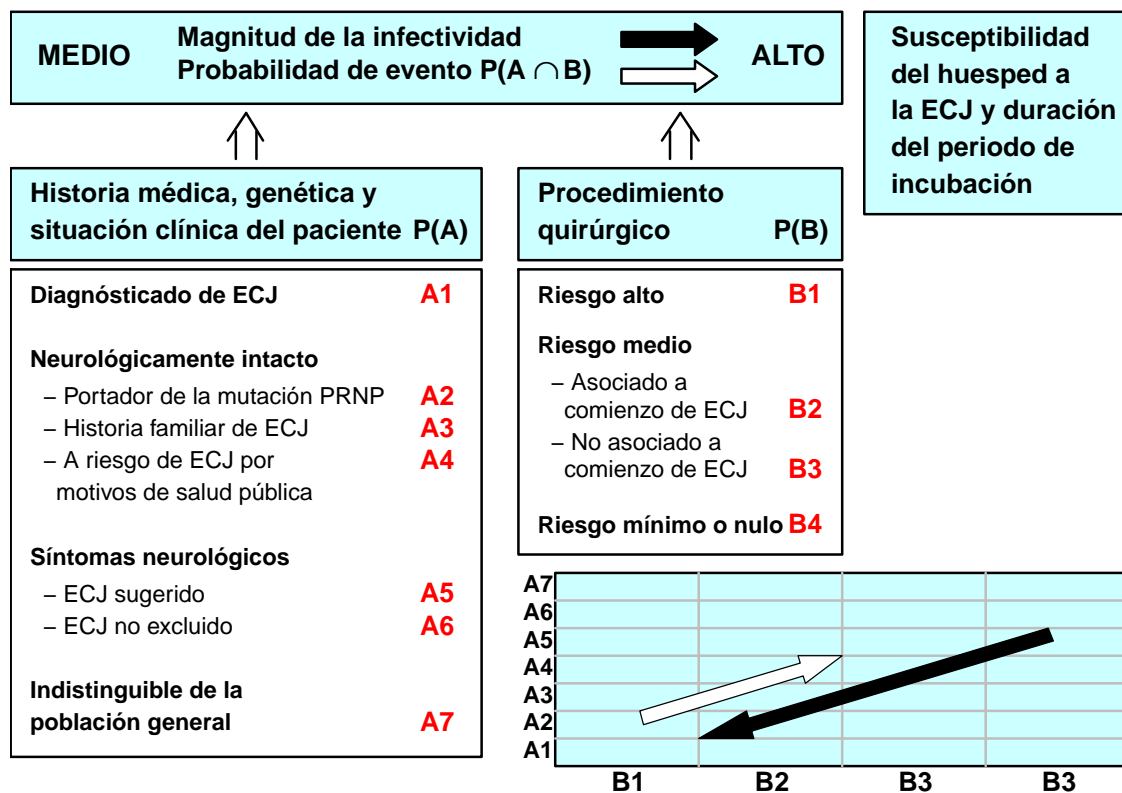


Figura 3.6: Componentes básicos de un proceso de potencial transmisión /inducción de la ECJ. Las flechas corresponden a características del procedimiento quirúrgico implicado en la evaluación.

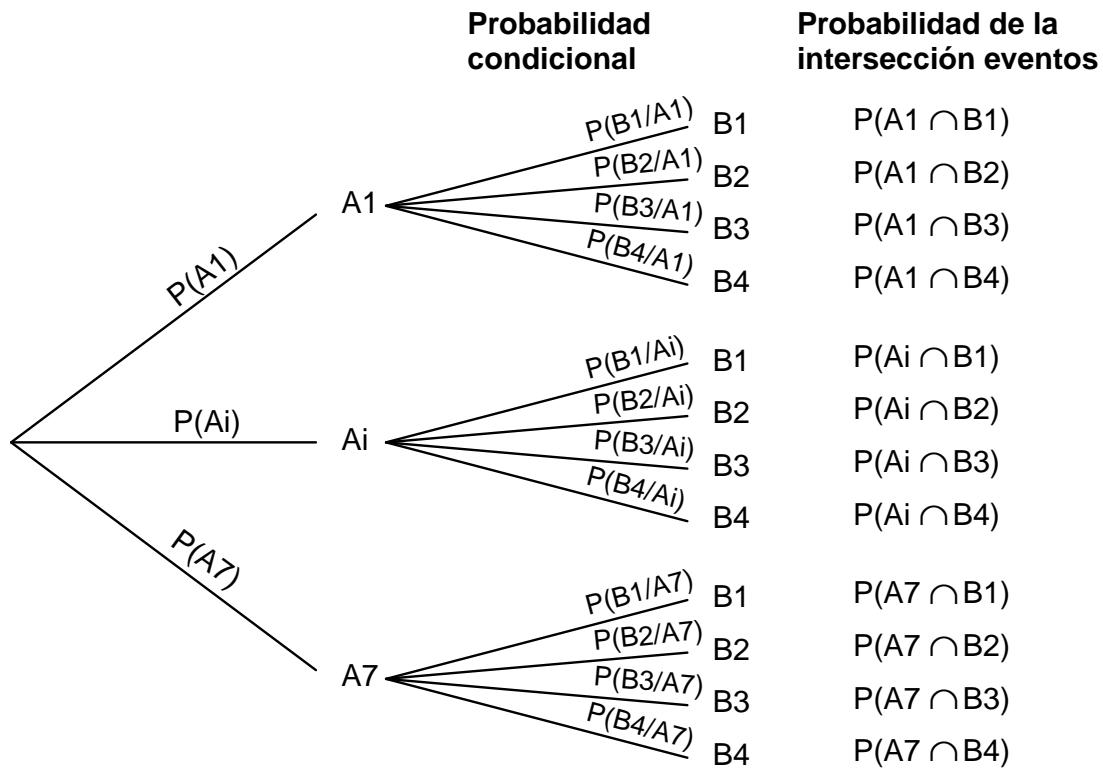


Figura 3.7: Probabilidades de ocurrencia de eventos potencialmente asociados con la transmisión de la ECJ.

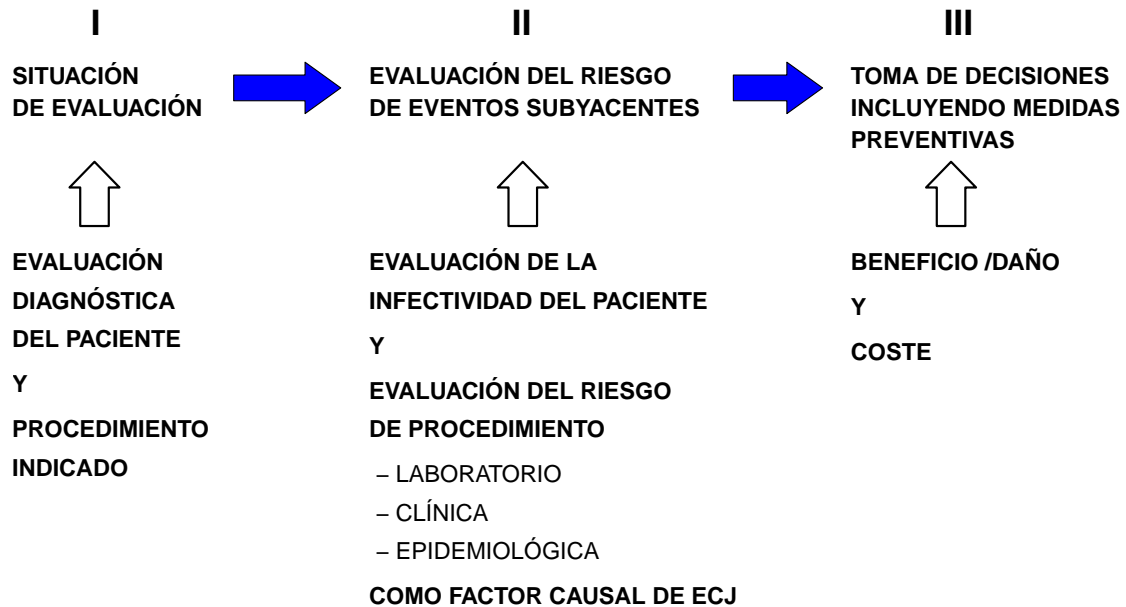


Figura 3.8: Esquema con los fundamentos de un algoritmo para estimar el riesgo de infecciosidad potencialmente asociado con restos de tejidos adheridos a instrumentos quirúrgicos reutilizables en una situación clínica específica, según lo definido por las características del paciente y la cirugía planeada: evaluación en tres pasos (I, II y III). Las flechas con fondo azul indican tiempo, las flechas en blanco indican la información a ser considerada.

Tabla 3.5: Identificación de información básica para la construcción de algoritmos utilizando tres factores, lo que podría traducirse en criterios de actuación.

FACTOR I. Características del paciente. Útil en pasos I, II y III (Ver figura 3.8)	Probabilidad
- Paciente diagnosticado clínicamente de ECJe, vECJ, EETg o ECJi	$P * P'$
- Paciente no diagnosticado clínicamente de ECJ* pero potencialmente infectivo debido a:	
a) ECJ subclínica no excluida.	
b) Posibilidad de existencia de síntomas prodrómicos pero sin diagnóstico de sospecha de ECJ.	$P * P'$
c) Ser portador asintomático de una mutación patológica de PRNP, tener antecedentes familiares de ECJ o estar "a riesgo de ECJ" para fines de salud pública.	
d) Diagnóstico de sospecha ECJ debido a los síntomas clínicos.	
P = incidencia diaria del PQ indicado según edad y sexo del paciente. P' = prevalencia de personas infectivas en grupos A, A1-7.	
FACTOR II. Nivel de riesgo hipotético del PQ como factor causal para una forma específica de ECJ (vECJ, ECJe o ECJi) definido según tejidos contactados. Más útil en pasos II y III.	Probabilidad
- Alto	$P_1 * P'$
- Medio	$P_2 * P'$
- Mínimo	$P_3 * P'$
Categorías definidas según nueva clasificación etiológica. P _n = incidencia diaria del PQ indicado según edad y sexo del paciente. P' = prevalencia de personas infectivas en grupos A, A1-7.	
FACTOR III. Interacción paciente/PQ (PQ con mayor incidencia de la esperada al final del curso de la ECJ)** Aplicable en paso I.	Probabilidad
PQs que deben ser identificados a partir de asociaciones publicadas por estudios de calidad.	$(P_2 P') * A_2$
Para categorías de PQ definidos según una clasificación de PQ según grupos anatómicos para su uso como guía	$(P_3 P') * A_3$
A _n parámetro >1 determinado por la magnitud de la OR > 1** para el grupo de PQ o rúbrica al final del periodo de incubación entre la población que pasa a ser caso de ECJ frente a los controles poblacionales	

* ECJ constituye aquí un término genérico para diferentes formas de EETH adquirida.

** Obtenido en nuestro estudio a partir de personas que pasaron a ser casos clínicos de ECJe en Suecia y

Dinamarca en 1987-2003. En el futuro, esto probablemente se base en ORs publicados y tras meta-análisis

Capítulo 4

Resultados

Los resultados se presentan en dos grandes bloques en función del tipo de asociación que la cirugía pudiera tener con la transmisión de la ECJ. Como se ha descrito previamente, la exposición a intervenciones quirúrgicas podría estar asociada con la transmisión de la enfermedad en dos sentidos en función del momento de la vida del sujeto en que dicha exposición hubiera tenido lugar. En primer lugar se van a mostrar los resultados correspondientes a aquella cirugía que podría estar actuando como potencial factor desencadenante de la enfermedad y que es la acontecida en alguno de los periodos 1, 2 o 3, es decir, a uno o más años de la fecha de comienzo clínico de los casos o la fecha índice 2 de los controles. En segundo lugar se mostrarán los resultados correspondientes a la cirugía que pudiera estar más implicada en una contaminación del instrumental quirúrgico por ser realizada durante la fase de sintomatología clínica de los casos o en momentos previos al comienzo de dicha fase clínica. Esta corresponde a aquellas intervenciones realizadas en alguno de los periodos 4 o 5, es decir, entre el año previo al comienzo clínico y la muerte de los casos o entre las fechas índice 2 y 1 de los controles.

4.1. Cirugía potencialmente responsable de la adquisición de la enfermedad

De toda la experiencia quirúrgica registrada en casos y controles durante los periodos 1-3 se seleccionaron un total de 5.990 procedimientos quirúrgicos (341 registrados en los casos y 5.649 en los controles) para su clasificación por grupos anatómicos. Estos procedimientos, que suponían 1.445 códigos distintos, fueron obtenidos a partir de un total de 3.876 altas hospitalarias. Como ya se comentó, la clasificación según grupos anatómicos se llevó a cabo realizando una primera agrupación en dos bloques de cirugía denominados a efectos prácticos *cirugía mayor* y *cirugía menor*. A continuación estos dos bloques fueron desagregados en grupos anatómicos concretos. La figura 4.1 muestra la distribución porcentual de estos 5.990 códigos según su clasificación en grupos anatómicos para casos y controles por separado.

De estos 5.990 procedimientos 4.813 fueron seleccionados para su reclasificación en niveles de riesgo a partir de los tejidos implicados. La figura 4.2 muestra la distribución porcentual de estos procedimientos reclasificados según tejidos implicados para casos y controles por separado. En esta figura también se muestra la distribución de los procedimientos según nivel de riesgo. Los procedimientos no seleccionados para la reclasificación estuvieron constituidos por toda la *cirugía menor* y por unos pocos procedimientos pertenecientes al grupo de *cirugía mayor*. Concretamente un total de 171 códigos quirúrgicos diferentes fueron eliminados del procedimiento de reclasificación en niveles de riesgo. La tabla 4.1 muestra la distribución de estos códigos según grupo anatómico.

A continuación se muestran los resultados específicos de cada uno de los periodos 1, 2 y 3, así como los resultados correspondientes al análisis de los tres periodos

agrupados, es decir, de la cirugía acontecida un año o más antes del comienzo clínico o fecha índice 2. A su vez los resultados correspondientes a cada periodo se van a organizar según el tipo de clasificación de la cirugía. De esta forma, en primer lugar se presentarán los resultados correspondientes a la exposición a grupos anatómicos, a continuación los correspondientes a la exposición a tejidos y por último los correspondientes a la exposición a niveles de riesgo.

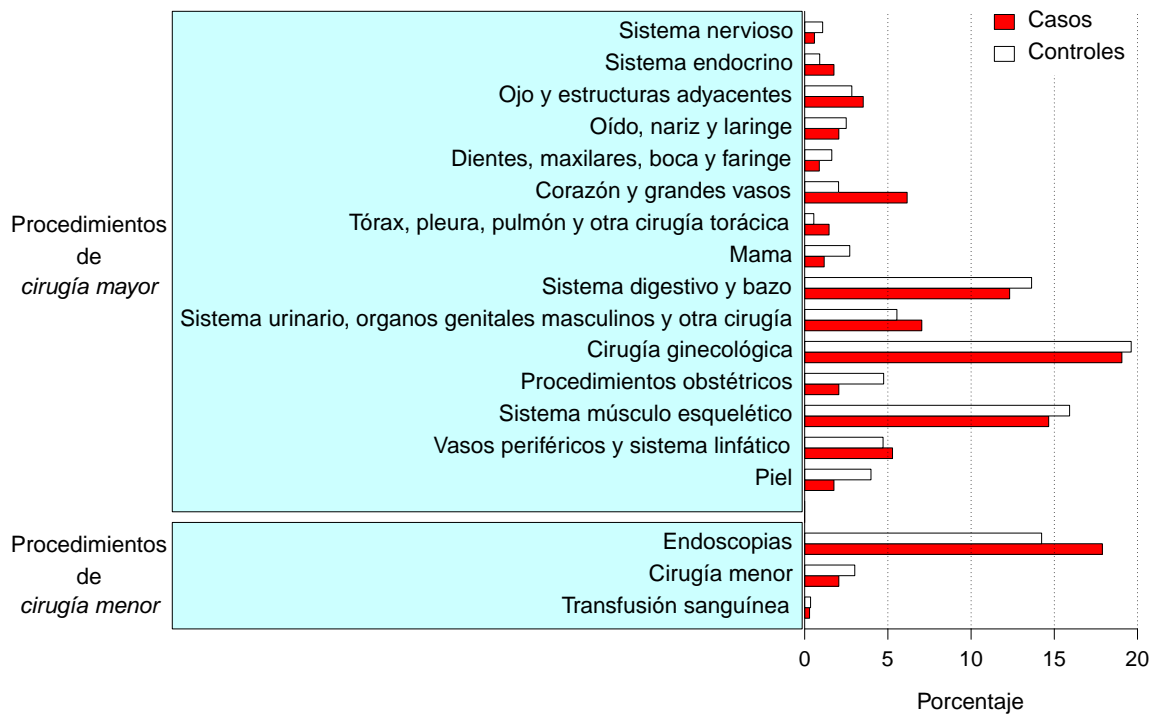


Figura 4.1: Distribución por grupos anatómicos de procedimientos registrados a uno o más años del comienzo clínico o fecha índice 2.

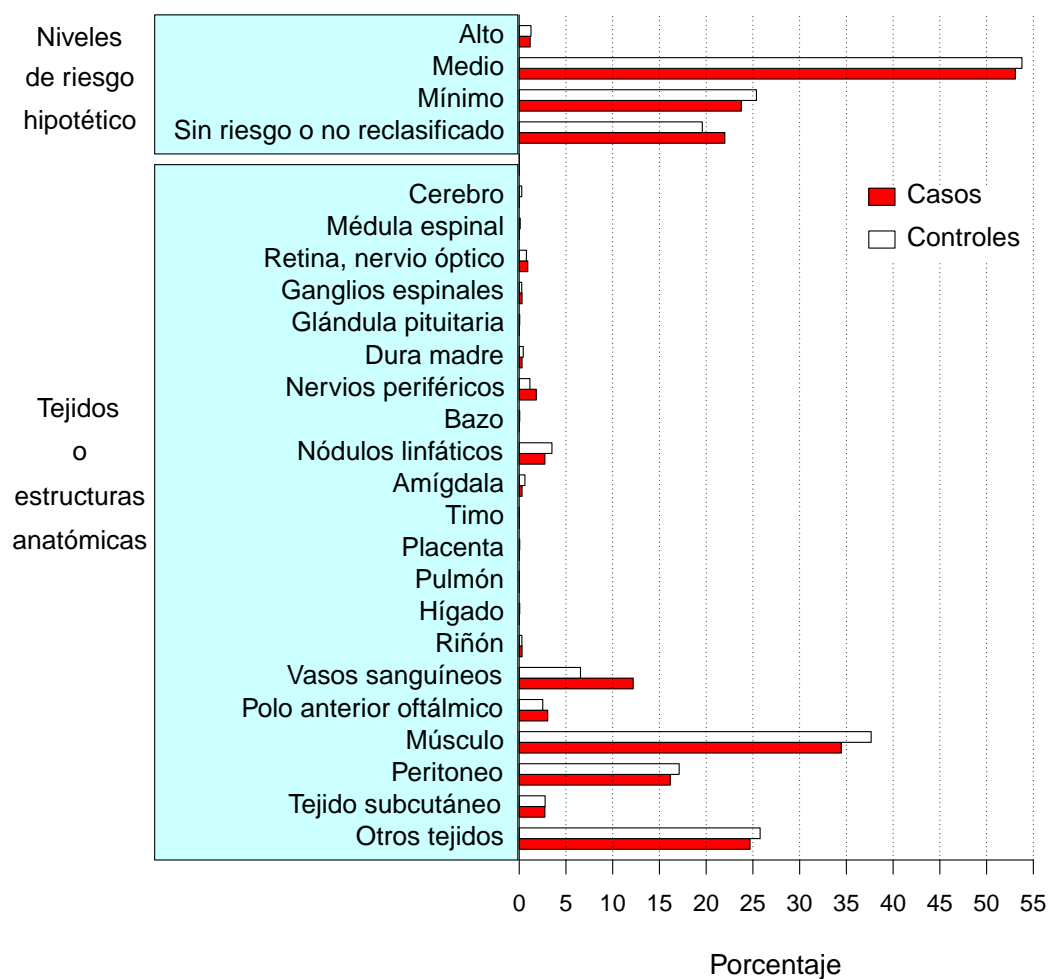


Figura 4.2: Distribución por tejidos o estructuras anatómicas contactadas y por niveles de riesgo hipotético de procedimientos registrados a uno o más años del comienzo clínico o fecha índice 2.

Tabla 4.1: Distribución por grupos anatómicos de los códigos no reclasificados.

Grupo anatómico	n	%
Oído, nariz y laringe	2	1,17
Tórax, pleura y caja torácica	2	1,17
Sistema urinario	3	1,75
Ginecología	1	0,58
Procedimientos obstétricos	2	1,17
Sistema músculo esquelético	13	7,60
Endoscopias	88	51,46
Procedimientos de cirugía menor	57	33,33
Transfusión sanguínea	3	1,75
Total	171	100

4.1.1. Resultados para el periodo 1

4.1.1.1. Análisis por grupos anatómicos

En el periodo 1 se encontró una mayor frecuencia de exposición a procedimientos de *cirugía mayor* entre los casos en comparación con ambos grupos de controles (Tabla 4.2). Las odds ratios estimadas a partir de la comparación con los dos grupos de controles resultaron ser de una magnitud similar y estadísticamente significativas. A partir de la comparación con controles apareados la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95 % (IC95%) fueron 2,44 y (1,46 - 4,07). La comparación con controles no apareados dió lugar a una OR y un IC95% de 2,25 y (1,48 - 3,44). Estos resultados sugerirían una posible asociación entre el desarrollo de la ECJ esporádica y los procedimientos de *cirugía mayor* llevados a cabo 20 años o más

antes del comienzo clínico de la misma.

No se observó una asociación similar en el caso de los procedimientos clasificados en el grupo de *cirugía menor* (Tabla 4.2). En este caso las frecuencias de exposición fueron ligeramente más altas entre los casos que entre los controles, lo que se tradujo en odds ratios ligeramente superiores a 1 y estadísticamente no significativas. Por lo tanto no parece poderse afirmar que exista una asociación entre la enfermedad y los procedimientos de *cirugía menor* llevados a cabo 20 años o más antes de su comienzo.

Al realizar el análisis de la *cirugía mayor* por grupos anatómicos específicos observamos asociaciones estadísticamente significativas con la cirugía de tórax, aparato digestivo, ginecología, así como con la de los vasos sanguíneos periféricos y sistema linfático (Tabla 4.3). En el caso de la cirugía perteneciente al aparato digestivo y la perteneciente a los vasos periféricos y sistema linfático se observaron odds ratios de similar magnitud al comparar con los dos tipos de controles. A partir de las comparaciones con controles no apareados las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 2,73 (1,33 - 5,57) para el aparato digestivo y 4,99 (1,37 - 18,2) para los vasos sanguíneos periféricos. En el caso de la cirugía ginecológica únicamente resultó estadísticamente significativa la comparación con el grupo de controles no apareados, obteniendo una OR e IC95 % iguales a 1,17 y (1,06 - 4,45). Para la cirugía de tórax tan solo fue posible la comparación con el grupo de controles no apareados al no encontrar ningún control apareado expuesto a este grupo anatómico. Esta última asociación resultó ser especialmente alta con una OR de 29,3, aunque dicha estimación estuvo basada en tan solo un caso y un control expuestos. Este escaso número de expuestos se tradujo en una estimación poco precisa como se puede apreciar en la gran amplitud que presenta el intervalo de confianza. Las comparaciones relativas al resto de grupos anatómicos componentes de la *cirugía mayor*, aunque no resultaron

estadísticamente significativas, dieron lugar a ORs superiores a 1. De igual modo también se encontraron ORs superiores a 1 para las comparaciones relativas a las endoscopias y procedimientos de cirugía menor (Tabla 4.3).

En la tabla 4.4 aparecen listados los procedimientos registrados en los casos durante el periodo 1 pertenecientes a los grupos anatómicos para los que se encontró una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad.

4.1.1.2. Análisis por tejidos

Al analizar la cirugía según los tejidos o estructuras anatómicas contactadas con el instrumental quirúrgico se encontró en general una mayor exposición entre los casos en comparación con ambos grupos de controles. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas en el caso de los siguientes tejidos o estructuras anatómicas: vasos sanguíneos, músculo, peritoneo y el grupo denominado por otros tejidos (Tabla 4.5). Para cada uno de estos tejidos las ORs estimadas a partir de las comparaciones con controles apareados y controles no apareados fueron muy similares. Concretamente con controles no apareados las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 4,15 (1,12 - 15,5) para los vasos sanguíneos, 1,87 (1,03 - 3,38) para el músculo, 2,48 (1,26 - 4,88) para el peritoneo y 2,24 (1,15 - 4,04) para otros tejidos. Este hallazgo sugiere que muy diversos tejidos y procedimientos podrían estar asociados con la enfermedad y el comienzo clínico de la misma 20 años o más después de la intervención.

En la tabla 4.6 aparecen listados aquellos procedimientos registrados en los casos durante el periodo 1 en los que estaba implicado alguno de los tejidos o estructuras anatómicas asociados con la enfermedad.

4.1.1.3. Análisis por niveles de riesgo

En el periodo 1 no se registraron apenas procedimientos de riesgo alto, encontrándose tan solo un control no apareado expuesto a este tipo de cirugía. Por el contrario la cirugía de riesgo medio fue la más frecuente de todas, siendo además más frecuente entre los casos que entre los controles (Tabla 4.7). Esto se tradujo en ORs superiores a uno que además fueron de similar magnitud al comparar con ambos grupos de controles. Concretamente las estimaciones de OR e IC95 % fueron 2,81 (1,62 - 4,88) con controles apareados y 2,54 (1,54 - 4,06) con controles no apareados. En cuanto a los procedimientos de riesgo mínimo y los de riesgo nulo o no reclasificados, si bien fueron más frecuentes entre los casos que entre los controles, la diferencia fue bastante más leve que en el caso de los procedimientos de riesgo medio. Esto se tradujo en ORs superiores a 1 pero de menor magnitud.

Tabla 4.2: Frecuencias de exposición y asociaciones para *cirugía mayor* y *cirugía menor* en el periodo 1.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos ¹		Cirugía en estudio ²				Otra cirugía ³	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	134	(80,2)	32	(19,2)			1	(0,6)
	CA ⁴	745	(89,2)	89	(10,7)	2,44	(1,46 - 4,07)	1	(0,1)
	CNA ⁵	1985	(89,3)	230	(10,3)	2,25	(1,48 - 3,44)	9	(0,4)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	134	(80,2)	3	(1,8)			30	(18,0)
	CA	745	(89,2)	13	(1,6)	1,64	(0,43 - 6,42)	77	(9,2)
	CNA	1985	(89,3)	34	(1,5)	1,25	(0,36 - 4,36)	205	(9,2)

¹ Categoría de referencia. Individuos libres de cirugía.

² Expuestos a la cirugía en estudio.

³ Expuestos a otra cirugía distinta a la de estudio.

⁴ Controles apareados.

⁵ Controles no apareados.

Tabla 4.3: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 1.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos ¹		Grupo anatómico en estudio ²				Otra cirugía ³	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Sistema endocrino	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	0	(0,0)			90	(10,8)
	CNA	1985	(89,3)	6	(0,3)	3,06	(0,40 - 23,6)	233	(10,5)
Oído, nariz y laringe	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	4	(0,5)	1,92	(0,29 - 12,8)	86	(10,3)
	CNA	1985	(89,3)	12	(0,5)	1,23	(0,14 - 11,0)	227	(10,2)
Dientes, maxilares, boca, faringe	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	2	(0,2)	3,59	(0,39 - 32,8)	88	(10,5)
	CNA	1985	(89,3)	6	(0,3)	3,40	(0,34 - 33,6)	233	(10,5)
Tórax, pleura pulmón y otra cirugía tórácica	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	0	(0,0)			90	(10,8)
	CNA	1985	(89,3)	1	(0,0)	29,3	(1,83 - 470)	238	(10,7)
Sistema digestivo y bazo	Casos	134	(80,2)	10	(6,0)			23	(13,8)
	CA	745	(89,2)	25	(3,0)	2,59	(1,16 - 5,78)	65	(7,8)
	CNA	1985	(89,3)	56	(2,5)	2,72	(1,33 - 5,57)	183	(8,2)
Sistema urinario, órganos genitales masculinos	Casos	134	(80,2)	2	(1,2)			31	(18,6)
	CA	745	(89,2)	5	(0,6)	2,49	(0,48 - 13,0)	85	(10,2)
	CNA	1985	(89,3)	15	(0,5)	1,71	(0,35 - 8,38)	224	(10,1)
Cirugía Ginecológica ⁴	Casos	67	(75,3)	11	(12,4)			11	(12,4)
	CA	378	(84,9)	41	(9,2)	1,89	(0,88 - 4,08)	26	(5,8)
	CNA	986	(85,9)	74	(6,4)	2,17	(1,06 - 4,45)	88	(7,7)
Procedimientos obstétricos	Casos	134	(80,2)	2	(1,2)			31	(18,6)
	CA	745	(89,2)	7	(0,8)	2,99	(0,50 - 17,9)	83	(9,9)
	CNA	1985	(89,3)	45	(2,0)	1,19	(0,28 - 5,08)	194	(8,7)
Sistema músculo esquelético	Casos	134	(80,2)	5	(3,0)			28	(16,8)
	CA	745	(89,2)	12	(1,4)	2,49	(0,81 - 7,67)	78	(9,3)
	CNA	1985	(89,3)	40	(1,8)	2,12	(0,78 - 5,75)	199	(8,9)
Vasos periféricos y sistema linfático	Casos	134	(80,2)	3	(1,8)			30	(18,0)
	CA	745	(89,2)	4	(0,5)	4,54	(1,01 - 20,3)	86	(10,3)
	CNA	1985	(89,3)	9	(0,4)	4,99	(1,37 - 18,2)	230	(10,3)
Piel	Casos	134	(80,2)	3	(1,8)			30	(18,0)
	CA	745	(89,2)	6	(0,7)	3,02	(0,66 - 13,9)	84	(10,1)
	CNA	1985	(89,3)	16	(0,7)	3,83	(0,97 - 15,0)	223	(10,0)
Endoscopias	Casos	134	(80,2)	2	(1,2)			31	(18,6)
	CA	745	(89,2)	8	(1,0)	1,72	(0,33 - 8,90)	82	(9,8)
	CNA	1985	(89,3)	18	(0,8)	1,38	(0,30 - 6,37)	221	(9,9)
Procedimientos de cirugía menor	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	4	(0,5)	1,74	(0,15 - 20,05)	86	(10,3)
	CNA	1985	(89,3)	14	(0,6)	1,29	(0,15 - 11,26)	225	(10,1)

¹ Categoría de referencia. Individuos libres de cirugía.² Expuestos al grupo anatómico en estudio.³ Expuestos a otros grupos anatómicos distintos al de estudio.⁴ Análisis restringido a mujeres.

Tabla 4.4: Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos 20 años o más antes del comienzo clínico y pertenecientes a alguno de los grupos anatómicos asociados con la enfermedad.

Grupo anatómico	Código	Rúbrica
Tórax, pleura, pulmón y otra cirugía torácica	34560	TUBULATIO PLEURAE
Aparato digestivo	4010	Explorativ laparotomi
	40220	LAPAROTOMIA EXPLORATIVA
	40240	LAPAROSCOPIA
	40480	LYSIS ADHAESIONIS INTRAPERITONEALIS
	40620	HERNIOTOMIA INGUINALIS
	43000	APPENDECTOMIA
	4420	Ventrikelresektion + gastroduodenostomi
	4470	Abdominal vagotomi
	4510	Appendektomi
	46400	HAEMORRHOIDECTOMIA
	46600	DILATATIO ANI
	4930	Exstirpation av hemorrojder
	5350	Kolecystektomi
Cirugía ginecológica	60320	SALPINGO-OOPHORECTOMIA BILATERALIS
	60460	SALPINGECTOMIA UNILATERALIS
	61020	HYSTERECTOMIA TOTALIS ABDOMINALIS
	61720	KONISATIO CERVICIS UTERI
	61880	EXCISIO PROBATORIA PORTIONIS UTERI
	63340	ABRASIO MUCOSAE CORPORIS UTERI
	63360	ABRASIO MUCOSAE CERVICIS UTERI
	63520	EXSPIRATIO E VACUO UTERI CUM DILATATIONE
	63560	EVACUATIO UTERI CUM DILATATIONE
	7280	Abrasio på uterus för biopsi el av terapeutisk anledning
	7310	Resektion av cervix (amputation)
	7311	Konisation
	7320	Excision (exstirpation) av begränsad förändring i cervix
	7380	Provexcision från cervix
	7381	Abrasio av enbart cervix
Vasos periféricos y sistema linfático	87900	RESECTIO VARICUM
	87940	XTRACTIO VENAE SAPHENAE MAGNAE
	87960	RESECTIO STELLAE VENOSAE
	8845	Lokala exstirpationer av varicer
	8850	Ligatur av perifer ven

Tabla 4.5: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 1.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos ¹		Tejido/estructura en estudio ²				Otra cirugía ³	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Nervios periféricos	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	1	(0,1)	6,27	(0,50 - 78,1)	89	(10,7)
	CNA	1985	(89,3)	7	(0,3)	2,12	(0,20 - 21,9)	232	(10,4)
Nódulos linfáticos	Casos	134	(80,2)	2	(1,2)			31	(18,6)
	CA	745	(89,2)	6	(0,7)	2,18	(0,46 - 10,4)	84	(10,1)
	CNA	1985	(89,3)	9	(0,4)	2,83	(0,62 - 12,9)	230	(10,3)
Amígdala	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	2	(0,2)	3,59	(0,39 - 32,8)	88	(10,5)
	CNA	1985	(89,3)	4	(0,2)	6,46	(0,72 - 58,3)	235	(10,6)
Vasos sanguíneos	Casos	134	(80,2)	3	(1,8)			30	(18,0)
	CA	745	(89,2)	4	(0,5)	4,54	(1,01 - 20,3)	86	(10,3)
	CNA	1985	(89,3)	10	(0,4)	4,15	(1,12 - 15,5)	229	(10,3)
Músculo	Casos	134	(80,2)	14	(8,4)			19	(11,4)
	CA	745	(89,2)	46	(5,5)	2,04	(1,06 - 3,92)	44	(5,3)
	CNA	1985	(89,3)	125	(5,6)	1,87	(1,03 - 3,38)	114	(5,1)
Peritoneo	Casos	134	(80,2)	11	(6,6)			22	(13,2)
	CA	745	(89,2)	32	(3,8)	2,38	(1,14 - 4,96)	58	(6,9)
	CNA	1985	(89,3)	66	(3,0)	2,48	(1,26 - 4,88)	173	(7,8)
Tejido subcutáneo	Casos	134	(80,2)	1	(0,6)			32	(19,2)
	CA	745	(89,2)	3	(0,4)	1,98	(0,19 - 20,6)	87	(10,4)
	CNA	1985	(89,3)	14	(0,6)	1,06	(0,12 - 9,19)	225	(10,1)
Otros tejidos	Casos	134	(80,2)	16	(9,6)			17	(10,2)
	CA	745	(89,2)	50	(6,0)	2,26	(1,14 - 4,47)	40	(4,8)
	CNA	1985	(89,3)	109	(4,9)	2,24	(1,25 - 4,04)	130	(5,8)

¹ Categoría de referencia. Individuos libres de cirugía.² Expuestos al tejido o estructura anatómica en estudio.³ Expuestos a otros tejidos o estructuras anatómicas distintas a la de estudio.

Tabla 4.6: Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos 20 años o más antes del comienzo clínico en los que estaba implicado alguno de los tejidos asociados con la enfermedad.

Tejido/estructura	Código	Rúbrica
Nervios periféricos	4470	Abdominal vagotomi
Nódulos linfáticos	4420	Ventrikelresektion + gastroduodenostomi
	5350	Kolecystektomi
Amígdala	2700	Incision av farynx, tonsiller eller adenoider
Vasos sanguíneos	87900	RESECTIO VARICUM
	87940	EXTRACTIO VENAE SAPHENAE MAGNAE
	87960	RESECTIO STELLAE VENOSAE
	8845	Lokala extirpationer av varicer
	8850	Ligatur av perifer ven
Músculo	0811	Dubbelsidig resektion av tyreoida
	0996	Reoperation för blödning efter operationer på endokrina organ
	34560	TUBULATIO PLEURAE
	40220	LAPAROTOMIA EXPLORATIVA
	40240	LAPAROSCOPIA
	40480	LYSIS ADHAESIONIS INTRAPERITONEALIS
	40620	HERNIOTOMIA INGUINALIS
	43000	APPENDECTOMIA
	55940	VASECTOMIA UNILATERALIS
	60320	SALPINGO-OOPHORECTOMIA BILATERALIS
	60460	SALPINGECTOMIA UNILATERALIS
	61020	HYSTERECTOMIA TOTALIS ABDOMINALIS
	61880	EXCISIO PROBATORIA PORTIONIS UTERI
	65400	EPISIOTOMIA
	6710	Operation för hydrocele testis
	73200	OSTEOSYNTHESIS (MARVSØMNING)
	73900	FJERNELSE AF OSTEOSYNTSESEMATERIALE
	74200	AMOTIO CORPORIS LIBERI CUBITI
	74580	MENISCECTOMIA
	8215	Öppen reposition + osteosyntes av sluten fraktur
	89780	REVISIO ET SUTURA VULNERIS CUTIS
Peritoneo	4010	Explorativ laparotomi
	40220	LAPAROTOMIA EXPLORATIVA
	40240	LAPAROSCOPIA
	40480	LYSIS ADHAESIONIS INTRAPERITONEALIS
	40620	HERNIOTOMIA INGUINALIS
	43000	APPENDECTOMIA
	4420	Ventrikelresektion + gastroduodenostomi

(sigue en la página siguiente)

Tabla 4.6: Continuación de la tabla

Tejido/estructura	Código	Rúbrica
	4470	Abdominal vagotomi
	4510	Appendektomi
	5350	Kolecystektomi
	60320	SALPINGO-OOPHORECTOMIA BILATERALIS
	60460	SALPINGECTOMIA UNILATERALIS
	61020	HYSTERECTOMIA TOTALIS ABDOMINALIS
	61880	EXCISIO PROBATORIA PORTIONIS UTERI
Tejido subcutáneo	8940	Sutur av hud och subkutan vävnad
Otros tejidos	46400	HAEMORRHOIDECTOMIA
	46600	DILATATIO ANI
	4930	Exstirpation av hemorrojder
	61720	KONISATIO CERVICIS UTERI
	63340	ABRASIO MUCOSAE CORPORIS UTERI
	63360	ABRASIO MUCOSAE CERVICIS UTERI
	63520	EXSPIRATIO E VACUO UTERI CUM DILATATIONE
	63560	EVACUATIO UTERI CUM DILATATIONE
	7280	Abrasio på uterus för biopsi el av terapeutisk anledning
	7310	Resektion av cervix (amputation)
	7311	Konisation
	7320	Excision (exstirpation) av begränsad förändring i cervix
	7380	Provexcision från cervix
	7381	Abrasio av enbart cervix
	7630	Perineotomi eller episiotomi
	8350	Exstirpation av menisk
	89680	EXCISIO ABSCESSUS CUTIS

(Fin de la tabla)

Tabla 4.7: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 1

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos ¹	Casos	134	(80,2)		
	CA	745	(89,2)		
	CNA	1985	(89,3)		
Riesgo alto	Casos	0	(0,0)		
	CA	0	(0,0)		-
	CNA	1	(0,0)		-
Riesgo medio	Casos	25	(15,0)		
	CA	58	(6,9)	2,81	(1,62 - 4,88)
	CNA	162	(7,3)	2,54	(1,59 - 4,06)
Riesgo mínimo	Casos	7	(4,2)		
	CA	29	(3,5)	1,70	(0,71 - 4,04)
	CNA	66	(3,0)	1,67	(0,72 - 3,86)
Sin riesgo o no reclasificado	Casos	1	(0,6)		
	CA	3	(0,4)	2,09	(0,18 - 23,8)
	CNA	10	(0,4)	1,35	(0,14 - 12,9)

¹ Categoría de referencia. Individuos libres de cirugía.

4.1.2. Resultados para el periodo 2

4.1.2.1. Análisis por grupos anatómicos

Al igual que en el periodo 1 se encontró una mayor exposición a la *cirugía mayor* entre los casos que entre los controles durante el periodo 2 (Tabla 4.8). En este caso las ORs estimadas fueron de menor magnitud y únicamente resultó estadísticamente significativa la correspondiente a la comparación con controles apareados, que resultó ser de 1,44 con un IC95 % de (1,01 - 2,04). No obstante las estimaciones obtenidas

a partir de la comparación con controles no apareados fueron muy similares a las obtenidas con los controles apareados. Concretamente se obtuvo una OR igual a 1,40 con un IC95 % de (0,99 - 1,98). Esto podría indicar que la *cirugía mayor* llevada a cabo entre 10 y 20 años antes del comienzo clínico podría estar asociada a la enfermedad, aunque no tan fuertemente como esa misma cirugía acontecida 20 años o más antes del comienzo clínico. Por otro lado, al igual que en el periodo 1, no se observó una asociación entre la presencia de la enfermedad y la exposición a *cirugía menor*.

Al desagregar la *cirugía mayor* por grupos anatómicos concretos no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con ningún grupo anatómico (Tabla 4.9). Tampoco se encontraron hallazgos relevantes para ninguno de los tres grupos componentes de la *cirugía menor* (Tabla 4.10).

4.1.2.2. Análisis por tejidos

A diferencia de lo poco observado en el análisis por regiones anatómicas se encontró una asociación estadísticamente significativa con aquellos procedimientos en los que el instrumental había estado en contacto con los nervios periféricos o con el músculo (Tabla 4.11). En el caso de los nervios periféricos las ORs correspondientes a la comparación con controles apareados y con controles no apareados resultaron elevadas y de similar magnitud. Concretamente las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 4,41 (1,17 - 16,6) con controles apareados y 3,83 (1,24 - 11,8) con controles no apareados. En el caso del músculo las ORs estimadas a partir de la comparación con los dos tipos de controles fueron también similares, aunque en este caso de menor magnitud. Concretamente, las estimaciones de OR e IC95 % para el músculo fueron: 1,58 (1,01 - 2,48) con controles apareados y 1,41 (0,92 - 2,15) con controles

no apareados.

4.1.2.3. Análisis por niveles de riesgo

Al igual que en el periodo 1 se encontró una asociación estadísticamente significativa con la cirugía de riesgo medio, aunque en este caso las odds ratios resultaron ser más bajas que las estimadas en el periodo 1. Las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 1,49 (1,00 - 2,22) y 1,45 (0,99 - 2,12) con controles apareados y no apareados respectivamente. A diferencia del periodo 1 durante el periodo 2 se registró un mayor número de procedimientos de riesgo alto. La exposición a este tipo de cirugía fue más elevada entre los casos que entre los controles, lo cual se tradujo en ORs superiores incluso a las obtenidas para la cirugía de riesgo medio pero con intervalos de confianza muy amplios. Tampoco se encontró una asociación con los procedimientos de riesgo mínimo ni con los de riesgo nulo o no reclasificados. A partir de las ORs estimadas es notable un gradiente ascendente con el nivel de riesgo hipotético, que por ejemplo con los controles apareados va de una OR de 0,30 para los procedimientos de riesgo nulo o no reclasificados a una de 2,53 para los de riesgo alto (Tabla 4.12).

Tabla 4.8: Frecuencias de exposición y asociaciones para *cirugía mayor* y *cirugía menor* en el periodo 2.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos		Cirugía en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	110	(65,9)	57	(34,1)			0	(0,0)
	CA	603	(72,2)	223	(26,7)	1,44	(1,01 2,04)	9	(1,1)
	CNA	1569	(70,5)	623	(28,0)	1,40	(0,99 1,98)	32	(1,4)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	110	(65,9)	11	(6,6)			46	(27,5)
	CA	603	(72,2)	50	(6,0)	1,24	(0,64 2,38)	182	(21,8)
	CNA	1569	(70,5)	148	(6,7)	1,11	(0,57 2,17)	507	(22,8)

Tabla 4.9: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la *cirugía mayor* en el periodo 2.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Sistema endocrino	Casos	110	(65,9)	1	(0,6)			56	(33,5)
	CA	603	(72,2)	4	(0,5)	1,40	(0,15 - 12,83)	228	(27,3)
	CNA	1569	(70,5)	20	(0,9)	0,80	(0,11 - 5,91)	635	(28,6)
Ojo y estructuras adyacentes	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	7	(0,8)	3,08	(0,89 - 10,68)	225	(26,9)
	CNA	1569	(70,5)	24	(1,1)	2,37	(0,79 - 7,08)	631	(28,4)
Oído, nariz y laringe	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	10	(1,2)	2,18	(0,67 - 7,09)	222	(26,6)
	CNA	1569	(70,5)	31	(1,4)	1,90	(0,63 - 5,78)	624	(28,1)
Dientes, maxilares, boca y faringe	Casos	110	(65,9)	1	(0,6)			56	(33,5)
	CA	603	(72,2)	9	(1,1)	0,63	(0,08 - 4,95)	223	(26,7)
	CNA	1569	(70,5)	27	(1,2)	0,56	(0,08 - 3,96)	628	(28,2)
Tórax, pleura, pulmón y otra cirugía torácica	Casos	110	(65,9)	2	(1,2)			55	(32,9)
	CA	603	(72,2)	3	(0,4)	3,65	(0,59 - 22,59)	229	(27,4)
	CNA	1569	(70,5)	10	(0,4)	2,62	(0,59 - 11,53)	645	(29,0)
Mama	Casos	110	(65,9)	1	(0,6)			56	(33,5)
	CA	603	(72,2)	8	(1,0)	0,72	(0,09 - 5,85)	224	(26,8)
	CNA	1569	(70,5)	25	(1,1)	0,54	(0,08 - 3,92)	630	(28,3)
Sistema digestivo y bazo	Casos	110	(65,9)	16	(9,6)			41	(24,6)
	CA	603	(72,2)	68	(8,1)	1,32	(0,72 - 2,42)	164	(19,6)
	CNA	1569	(70,5)	149	(6,7)	1,68	(0,97 - 2,92)	506	(22,8)
Sistema urinario, órganos genitales masculinos	Casos	110	(65,9)	8	(4,8)			49	(29,3)
	CA	603	(72,2)	23	(2,8)	1,94	(0,86 - 4,38)	209	(25,0)
	CNA	1569	(70,5)	53	(2,4)	2,15	(0,99 - 4,70)	602	(27,1)
Cirugía Ginecológica ¹	Casos	53	(59,6)	16	(18,0)			20	(22,5)
	CA	298	(67,0)	65	(14,6)	1,44	(0,75 - 2,77)	82	(18,4)
	CNA	727	(63,3)	183	(15,9)	1,40	(0,77 - 2,55)	238	(20,7)
Procedimientos obstétricos	Casos	110	(65,9)	2	(1,2)			55	(32,9)
	CA	603	(72,2)	11	(1,3)	0,96	(0,25 - 3,74)	221	(26,5)
	CNA	1569	(70,5)	86	(3,9)	0,59	(0,14 - 2,47)	569	(25,6)
Sistema músculo esquelético	Casos	110	(65,9)	12	(7,2)			45	(26,9)
	CA	603	(72,2)	47	(5,6)	1,42	(0,72 - 2,78)	185	(22,2)
	CNA	1569	(70,5)	143	(6,4)	1,11	(0,60 - 2,09)	512	(23,0)
Vasos periféricos y sistema linfático	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	19	(2,3)	1,20	(0,39 - 3,68)	213	(25,5)
	CNA	1569	(70,5)	47	(2,1)	1,20	(0,43 - 3,36)	608	(27,3)
Piel	Casos	110	(65,9)	2	(1,2)			55	(32,9)
	CA	603	(72,2)	20	(2,4)	0,56	(0,13 - 2,47)	212	(25,4)
	CNA	1569	(70,5)	44	(2,0)	0,69	(0,17 - 2,83)	611	(27,5)

¹ Análisis restringido a mujeres.

Tabla 4.10: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la *cirugía menor* en el periodo 2.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Endoscopias	Casos	110	(65,9)	8	(4,8)			49	(29,3)
	CA	603	(72,2)	39	(4,7)	1,14	(0,53 - 2,47)	193	(23,1)
	CNA	1569	(70,5)	104	(4,7)	1,05	(0,49 - 2,26)	551	(24,8)
Cirugía menor	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	12	(1,4)	2,00	(0,60 - 6,64)	220	(26,3)
	CNA	1569	(70,5)	51	(2,3)	1,45	(0,48 - 4,34)	604	(27,2)
Transfusión sanguínea	Casos	110	(65,9)	1	(0,6)			56	(33,5)
	CA	603	(72,2)	1	(0,1)	5,68	(0,29 - 110,8)	231	(27,7)
	CNA	1569	(70,5)	2	(0,1)	10,61	(0,65 - 172,4)	653	(29,4)

Tabla 4.11: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 2.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Retina y nervio óptico	Casos	110	(65,9)	2	(1,2)			55	(32,9)
	CA	603	(72,2)	1	(0,1)	10,70	(0,91 - 124,9)	231	(27,7)
	CNA	1569	(70,5)	6	(0,3)	3,97	(0,83 - 18,9)	649	(29,2)
Nervio periférico	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	5	(0,6)	4,41	(1,17 - 16,6)	227	(27,2)
	CNA	1569	(70,5)	16	(0,7)	3,83	(1,24 - 11,8)	639	(28,7)
Nódulos linfáticos	Casos	110	(65,9)	6	(3,6)			51	(30,5)
	CA	603	(72,2)	18	(2,2)	1,87	(0,72 - 4,86)	214	(25,6)
	CNA	1569	(70,5)	43	(1,9)	1,82	(0,77 - 4,27)	612	(27,5)
Riñón	Casos	110	(65,9)	1	(0,6)			56	(33,5)
	CA	603	(72,2)	3	(0,4)	1,88	(0,19 - 18,5)	229	(27,4)
	CNA	1569	(70,5)	0	(0,0)			655	(29,5)
Vasos sanguíneos	Casos	110	(65,9)	5	(3,0)			52	(31,1)
	CA	603	(72,2)	24	(2,9)	1,19	(0,44 - 3,23)	208	(24,9)
	CNA	1569	(70,5)	50	(2,2)	1,40	(0,55 - 3,58)	605	(27,2)
Polo anterior oftálmico	Casos	110	(65,9)	3	(1,8)			54	(32,3)
	CA	603	(72,2)	6	(0,7)	2,74	(0,67 - 11,2)	226	(27,1)
	CNA	1569	(70,5)	15	(0,7)	2,57	(0,70 - 9,42)	640	(28,8)
Músculo	Casos	110	(65,9)	34	(20,4)			23	(13,8)
	CA	603	(72,2)	122	(14,6)	1,58	(1,01 - 2,48)	110	(13,2)
	CNA	1569	(70,5)	385	(17,3)	1,41	(0,92 - 2,15)	270	(12,1)
Peritoneo	Casos	110	(65,9)	19	(11,4)			38	(22,8)
	CA	603	(72,2)	67	(8,0)	1,62	(0,91 - 2,89)	165	(19,8)
	CNA	1569	(70,5)	190	(8,5)	1,65	(0,97 - 2,79)	465	(20,9)
Tejido subcutáneo	Casos	110	(65,9)	4	(2,4)			53	(31,7)
	CA	603	(72,2)	13	(1,6)	1,73	(0,50 - 5,96)	219	(26,2)
	CNA	1569	(70,5)	35	(1,6)	1,64	(0,57 - 4,70)	620	(27,9)
Otros tejidos	Casos	110	(65,9)	22	(13,2)			35	(21,0)
	CA	603	(72,2)	101	(12,1)	1,22	(0,72 - 2,06)	131	(15,7)
	CNA	1569	(70,5)	286	(12,9)	1,20	(0,74 - 1,96)	369	(16,6)

Tabla 4.12: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 2.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	110	(65,9)		
	CA	603	(72,2)		
	CNA	1569	(70,5)		
Riesgo alto	Casos	2	(1,2)		
	CA	6	(0,7)	1,72	(0,34 - 8,59)
	CNA	10	(0,4)	2,53	(0,57 - 11,3)
Riesgo medio	Casos	44	(26,3)		
	CA	167	(20,0)	1,49	(1,00 - 2,22)
	CNA	474	(21,3)	1,45	(0,99 - 2,12)
Riesgo mínimo	Casos	10	(6,0)		
	CA	48	(5,7)	1,16	(0,59 - 2,28)
	CNA	128	(5,8)	1,20	(0,61 - 2,38)
Sin riesgo o no reclasificado	Casos	1	(0,6)		
	CA	11	(1,3)	0,51	(0,07 - 3,96)
	CNA	43	(1,9)	0,30	(0,04 - 2,24)

4.1.3. Resultados para el periodo 3

4.1.3.1. Análisis por grupos anatómicos

Como se muestra en la tabla 4.13 no se encontraron asociaciones entre la enfermedad y los procedimientos de *cirugía mayor* y *cirugía menor* registrados durante el periodo 3. El análisis de estos dos bloques desagregados por grupos anatómicos específicos tampoco mostró ningún hallazgo relevante, a excepción de una asociación con la cirugía relativa al corazón y los grandes vasos obtenida al comparar con los controles no apareados (Tabla 4.14). La estimación de OR e IC95% para este tipo

de cirugía resultó ser de 2,61 (1,08 - 6,28) con controles no apareados y 2,03 (0,85 - 4,89) con controles apareados.

4.1.3.2. Análisis por tejidos y por niveles de riesgo

El análisis de la cirugía registrada durante el periodo 3 reclasificada según los tejidos contactados con el instrumental quirúrgico no reveló ninguna asociación (Tabla 4.15). Tampoco se encontró ningún hallazgo al agrupar los procedimientos según su hipotético nivel de riesgo para la transmisión de la enfermedad (Tabla 4.16).

Tabla 4.13: Frecuencias de exposición y asociaciones para *cirugía mayor* y *cirugía menor* en el periodo 3.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos		Cirugía en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	116	(69,5)	46	(27,5)			5	(3,0)
	CA	565	(67,7)	245	(29,3)	0,92	(0,62 1,34)	25	(3,0)
	CNA	1526	(68,6)	645	(29,0)	0,83	(0,58 1,18)	53	(2,4)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	116	(69,5)	13	(7,8)			38	(22,8)
	CA	565	(67,7)	70	(8,4)	0,90	(0,48 1,70)	200	(24,0)
	CNA	1526	(68,6)	177	(8,0)	0,88	(0,48 1,64)	521	(23,4)

Tabla 4.14: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 3.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Sistema nervioso	Casos	116	(69,5)	2	(1,2)			49	(29,3)
	CA	565	(67,7)	11	(1,3)	0,89	(0,20 - 4,05)	259	(31,0)
	CNA	1526	(68,6)	19	(0,9)	1,17	(0,28 - 4,90)	679	(30,5)
Sistema endocrino	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	4	(0,5)	1,23	(0,14 - 11,15)	266	(31,9)
	CNA	1526	(68,6)	9	(0,4)	2,17	(0,26 - 18,36)	689	(31,0)
Ojo y estructuras adyacentes	Casos	116	(69,5)	5	(3,0)			46	(27,5)
	CA	565	(67,7)	15	(1,8)	1,65	(0,58 - 4,67)	255	(30,5)
	CNA	1526	(68,6)	41	(1,8)	1,21	(0,45 - 3,25)	657	(29,5)
Dientes, maxilares boca y faringe	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	8	(1,0)	0,61	(0,08 - 4,92)	262	(31,4)
	CNA	1526	(68,6)	21	(0,9)	0,62	(0,09 - 4,44)	677	(30,4)
Corazón y grandes vasos	Casos	116	(69,5)	7	(4,2)			44	(26,3)
	CA	565	(67,7)	17	(2,0)	2,03	(0,85 - 4,89)	253	(30,3)
	CNA	1526	(68,6)	25	(1,1)	2,61	(1,08 - 6,28)	673	(30,3)
Mama	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	10	(1,2)	0,47	(0,05 - 4,29)	260	(31,1)
	CNA	1526	(68,6)	35	(1,6)	0,32	(0,04 - 2,35)	663	(29,8)
Sistema digestivo y bazo	Casos	116	(69,5)	8	(4,8)			43	(25,7)
	CA	565	(67,7)	65	(7,8)	0,60	(0,27 - 1,30)	205	(24,6)
	CNA	1526	(68,6)	172	(7,7)	0,52	(0,25 - 1,07)	526	(23,7)
Sistema urinario, órganos genitales masculinos	Casos	116	(69,5)	5	(3,0)			46	(27,5)
	CA	565	(67,7)	31	(3,7)	0,78	(0,29 - 2,08)	239	(28,6)
	CNA	1526	(68,6)	78	(3,5)	0,69	(0,27 - 1,73)	620	(27,9)
Cirugía Ginecológica ¹	Casos	66	(74,2)	6	(6,7)			17	(19,1)
	CA	309	(69,4)	30	(6,7)	0,94	(0,36 - 2,48)	106	(23,8)
	CNA	747	(65,1)	114	(9,9)	0,79	(0,33 - 1,90)	287	(25,0)
Procedimientos obstétricos	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	1	(0,1)	4,86	(0,29 - 82,37)	269	(32,2)
	CNA	1526	(68,6)	32	(1,4)	0,68	(0,09 - 5,11)	666	(29,9)
Sistema músculo esquelético	Casos	116	(69,5)	17	(10,2)			34	(20,4)
	CA	565	(67,7)	73	(8,7)	1,14	(0,66 - 1,96)	197	(23,6)
	CNA	1526	(68,6)	183	(8,2)	1,01	(0,59 - 1,72)	515	(23,2)
Vasos periféricos y sistema linfático	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	26	(3,1)	0,18	(0,02 - 1,43)	244	(29,2)
	CNA	1526	(68,6)	35	(1,6)	0,27	(0,04 - 2,00)	663	(29,8)
Piel	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	16	(1,9)	0,31	(0,04 - 2,36)	254	(30,4)
	CNA	1526	(68,6)	46	(2,1)	0,22	(0,03 - 1,63)	652	(29,3)
Encoscopias	Casos	116	(69,5)	13	(7,8)			38	(22,8)
	CA	565	(67,7)	63	(7,5)	1,00	(0,53 - 1,89)	207	(24,8)
	CNA	1526	(68,6)	151	(6,8)	1,02	(0,55 - 1,90)	547	(24,6)

Tabla 4.15: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos o estructuras anatómicas en el periodo 3.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Retina y nervio óptico	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	2	(0,2)	2,40	(0,22 - 26,71)	268	(32,1)
	CNA	1526	(68,6)	8	(0,4)	1,72	(0,23 - 13,05)	690	(31,0)
Médula espinal	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	2	(0,2)	2,47	(0,22 - 27,31)	268	(32,1)
	CNA	1526	(68,6)	5	(0,2)	2,42	(0,32 - 18,33)	693	(31,2)
Dura madre	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	6	(0,7)	0,81	(0,10 - 6,86)	264	(31,6)
	CNA	1526	(68,6)	6	(0,3)	1,72	(0,21 - 13,83)	692	(31,1)
Nervios periféricos	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	7	(0,8)	0,70	(0,09 - 5,69)	263	(31,5)
	CNA	1526	(68,6)	16	(0,7)	0,67	(0,09 - 4,94)	682	(30,7)
Nódulos linfáticos	Casos	116	(69,5)	1	(0,6)			50	(29,9)
	CA	565	(67,7)	31	(3,7)	0,16	(0,02 - 1,19)	239	(28,6)
	CNA	1526	(68,6)	72	(3,2)	0,15	(0,02 - 1,05)	626	(28,1)
Vasos sanguíneos	Casos	116	(69,5)	8	(4,8)			43	(25,7)
	CA	565	(67,7)	35	(4,2)	1,12	(0,50 - 2,47)	235	(28,1)
	CNA	1526	(68,6)	52	(2,3)	1,41	(0,65 - 3,07)	646	(29,0)
Polo anterior oftálmico	Casos	116	(69,5)	5	(3,0)			46	(27,5)
	CA	565	(67,7)	14	(1,7)	1,77	(0,62 - 5,10)	256	(30,7)
	CNA	1526	(68,6)	39	(1,8)	1,27	(0,47 - 3,44)	659	(29,6)
Músculo	Casos	116	(69,5)	27	(16,2)			24	(14,4)
	CA	565	(67,7)	134	(16,0)	0,98	(0,61 - 1,57)	136	(16,3)
	CNA	1526	(68,6)	373	(16,8)	0,89	(0,57 - 1,38)	325	(14,6)
Peritoneo	Casos	116	(69,5)	8	(4,8)			43	(25,7)
	CA	565	(67,7)	51	(6,1)	0,75	(0,32 - 1,77)	219	(26,2)
	CNA	1526	(68,6)	182	(8,2)	0,58	(0,28 - 1,20)	516	(23,2)
Tejido subcutáneo	Casos	116	(69,5)	2	(1,2)			49	(29,3)
	CA	565	(67,7)	12	(1,4)	0,81	(0,19 - 3,40)	258	(30,9)
	CNA	1526	(68,6)	42	(1,9)	0,47	(0,11 - 1,92)	656	(29,5)
Otros tejidos	Casos	116	(69,5)	12	(7,2)			39	(23,4)
	CA	565	(67,7)	77	(9,2)	0,75	(0,39 - 1,45)	193	(23,1)
	CNA	1526	(68,6)	230	(10,3)	0,63	(0,34 - 1,17)	468	(21,0)

Tabla 4.16: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 3.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	116	(69,5)		
	CA	565	(67,7)		
	CNA	1526	(68,6)		
Riesgo alto	Casos	2	(1,2)		
	CA	8	(1,0)	1,22	(0,26 - 5,77)
	CNA	16	(0,7)	1,41	(0,33 - 6,10)
Riesgo medio	Casos	33	(19,8)		
	CA	192	(23,0)	0,84	(0,55 - 1,29)
	CNA	513	(23,1)	0,74	(0,49 - 1,11)
Riesgo mínimo	Casos	9	(5,4)		
	CA	42	(5,0)	1,04	(0,50 - 2,18)
	CNA	115	(5,2)	0,96	(0,47 - 1,96)
Sin riesgo	Casos	7	(4,2)		
	CA	28	(3,4)	1,22	(0,50 - 2,94)
	CNA	54	(2,4)	1,59	(0,69 - 3,66)

4.1.4. Resultados para el periodo 1-3

4.1.4.1. Análisis por grupos anatómicos

Al analizar de forma agrupada los periodos 1, 2, y 3, es decir, la cirugía llevada a cabo un año o más antes del comienzo clínico de los casos o fecha índice 2 de los controles, no se encontraron asociaciones entre la enfermedad y los procedimientos de *cirugía mayor* o *cirugía menor* (tabla 4.17). El análisis por grupos anatómicos específicos tampoco mostró ningún hallazgo relevante, excepto una asociación con los procedimientos relativos al corazón y los grandes vasos, con los que también se había

encontrado una asociación al analizar la cirugía llevada a cabo durante el periodo 3 (Tabla 4.18). Las ORs estimadas, que resultaron ser prácticamente idénticas a las obtenidas en el análisis del periodo 3, estaban basadas en el mismo grupo de casos expuestos, ya que los casos no tenían registrado ningún procedimiento de este tipo durante los periodos 1 o 2. La tabla 4.20 muestra un listado de los procedimientos correspondientes a la cirugía coronaria registrada en los casos entre 1 y 10 años antes del comienzo de los síntomas clínicos de la enfermedad.

A lo largo de los análisis para los periodos 1, 2 y 3 se ha sugerido la presencia de una tendencia decreciente en las odds ratios correspondientes a la *cirugía mayor*. En el periodo 1, a 20 años o más del comienzo clínico, las ORs estimadas eran claramente superiores a 2; al pasar al periodo 2, entre 10 y 20 años antes del comienzo clínico, estas estimaciones pasaron a estar en torno a 1,4; en el periodo 3, entre 1 y 10 años antes del comienzo clínico, fueron ligeramente inferiores a uno. Este patrón encajaría muy bien con los largos periodos de incubación descritos para la ECJ iatrogénica y el Kuru. En vista de este hallazgo se procedió a realizar un análisis del riesgo asociado a la exposición a *cirugía mayor* en función del tiempo transcurrido entre dicha exposición y el comienzo clínico de la enfermedad. Para ello se seleccionaron aquellos casos y controles que durante alguno de los periodos 1, 2 o 3 habían tenido registrada algún alta con al menos un procedimiento de *cirugía mayor* implicado. A continuación se tomó el tiempo en años entre el momento del alta hospitalaria y el comienzo clínico o fecha índice 2. Para aquellos sujetos que tenían registradas más de una intervención de *cirugía mayor* se tomó la más antigua para el cálculo del tiempo hasta el comienzo o fecha índice. Finalmente se estimaron mediante modelos de regresión logística las ORs que permitieron cuantificar el riesgo de ECJ esporádica en función del número de años transcurridos entre la exposición a *cirugía mayor* y el comienzo clínico de la enfermedad, es decir, de la latencia. Las estimaciones de OR e

IC95 % fueron: 1,03 (1,01 - 1,06) a partir de la comparación con controles apareados y 1,03 (1,01 - 1,05) a partir de la comparación con controles no apareados. Como se puede apreciar las estimaciones obtenidas a partir de la comparación con los dos tipos de controles fueron prácticamente idénticas. Estos resultados estarían sugiriendo que el riesgo de ECJ esporádica debido a la exposición a *cirugía mayor* se incrementa en promedio un 3 % por cada año en que se incrementa el tiempo transcurrido entre el momento de la exposición y el comienzo clínico de la enfermedad.

4.1.4.2. Análisis por tejidos

El análisis por tejidos o estructuras anatómicas contactadas únicamente reveló una asociación relativa a los procedimientos en los que estaba implicada la retina o nervio óptico (Tabla 4.21). En este caso la OR obtenida a partir de la comparación con controles apareados resultó ser más elevada que la obtenida con controles no apareados, aunque también cabe destacar que la precisión de estas estimaciones resultó baja, como puede apreciarse en la amplitud que presentan los intervalos de confianza. Concretamente las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 5,53 (1,08 - 28,34) con controles apareados y 2,96 (0,87 - 10,09) con controles no apareados. En la tabla 4.22 se listan los tres procedimientos de retina y nervio óptico registrados en los casos a un año o más del comienzo clínico.

4.1.4.3. Análisis por niveles de riesgo

No se encontraron hallazgos significativos al analizar la exposición a cirugía por niveles de riesgo, aunque las frecuencias de exposición a las cirugías de riesgo alto y de riesgo medio fueron más altas entre los casos que entre los controles. Esto dio lugar a ORs superiores a uno, que además fueron ligeramente más elevadas para los

procedimientos de riesgo alto que para los de riesgo medio (Tabla 4.23).

Para la cirugía de riesgo medio se observó una tendencia similar a la observada para la *cirugía mayor*. Las ORs estimadas fueron más bajas a medida que la exposición se acercaba al comienzo clínico. Esto sugiere que la exposición a cirugía de riesgo medio podría constituir un factor de riesgo para la adquisición de la ECJ esporádica, y que su implicación en la aparición de la enfermedad cobraría más fuerza a medida que esta hubiera tenido lugar más lejana en el tiempo del comienzo clínico. Con el fin de cuantificar numéricamente esta tendencia se realizó un análisis similar al llevado a cabo para la *cirugía mayor*. Se seleccionaron aquellos sujetos que habían tenido al menos una intervención de riesgo medio durante los periodos 1, 2 ó 3. Se tomó el tiempo en años entre el alta hospitalaria y el comienzo clínico o fecha índice 2. Para aquellos sujetos con más de una intervención de riesgo medio se tomó la más antigua para el cálculo del número de años transcurridos entre la exposición y el comienzo clínico o fecha índice 2. Los resultados en términos de OR e IC95 % fueron: 1,05 (1,01 - 1,09) para la comparación con controles apareados y 1,06 (1,02 - 1,09) para la comparación con controles no apareados. Al igual que en el análisis relativo a la *cirugía mayor* las estimaciones obtenidas con los dos tipos de controles fueron prácticamente iguales. En este caso el efecto de la latencia fue ligeramente superior al estimado para la exposición a *cirugía mayor*, 5 % y 6 % con controles apareados y no apareados respectivamente. Esto podría indicar que el riesgo de ECJ esporádica debido a la exposición a cirugía de riesgo medio se incrementa en promedio entre un 5 % y un 6 % por cada año en que se incrementa el tiempo transcurrido entre el momento de la exposición y el comienzo de la sintomatología clínica.

Tabla 4.17: Análisis de la *cirugía mayor* y la *cirugía menor* en los los periodos 1, 2 y 3 agrupados.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos		Cirugía en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	72	(43,1)	94	(56,3)			1	(0,6)
	CA	399	(47,8)	418	(50,1)	1,25	(0,89 - 1,76)	18	(2,2)
	CNA	1056	(47,5)	1127	(50,7)	1,19	(0,86 - 1,65)	41	(1,8)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	72	(43,1)	23	(13,8)			72	(43,1)
	CA	399	(47,8)	118	(14,1)	1,09	(0,64 - 1,84)	318	(38,1)
	CNA	1056	(47,5)	316	(14,2)	1,03	(0,62 - 1,70)	852	(38,3)

Tabla 4.18: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la *cirugía mayor* en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Sistema nervioso	Casos	72	(43,1)	2	(1,2)			93	(55,7)
	CA	399	(47,8)	17	(2,0)	0,65	(0,14 - 2,95)	419	(50,2)
	CNA	1056	(47,5)	34	(1,5)	0,85	(0,21 - 3,47)	1134	(51,0)
Sistema endocrino	Casos	72	(43,1)	3	(1,8)			92	(55,1)
	CA	399	(47,8)	8	(1,0)	2,04	(0,54 - 7,74)	428	(51,3)
	CNA	1056	(47,5)	35	(1,6)	1,49	(0,45 - 5,02)	1133	(50,9)
Ojo y estructuras adyacentes	Casos	72	(43,1)	8	(4,8)			87	(52,1)
	CA	399	(47,8)	21	(2,5)	2,20	(0,95 - 5,12)	415	(49,7)
	CNA	1056	(47,5)	63	(2,8)	1,58	(0,70 - 3,56)	1105	(49,7)
Oído, nariz y laringe	Casos	72	(43,1)	4	(2,4)			91	(54,5)
	CA	399	(47,8)	23	(2,8)	0,96	(0,31 - 2,93)	413	(49,5)
	CNA	1056	(47,5)	63	(2,8)	0,87	(0,30 - 2,53)	1105	(49,7)
Dientes, maxilares, boca y faringe	Casos	72	(43,1)	3	(1,8)			92	(55,1)
	CA	399	(47,8)	18	(2,2)	0,94	(0,26 - 3,36)	418	(50,1)
	CNA	1056	(47,5)	54	(2,4)	0,85	(0,26 - 2,79)	1114	(50,1)
Corazón y grandes vasos	Casos	72	(43,1)	7	(4,2)			88	(52,7)
	CA	399	(47,8)	20	(2,4)	2,00	(0,83 - 4,81)	416	(49,8)
	CNA	1056	(47,5)	28	(1,3)	2,64	(1,09 - 6,35)	1140	(51,3)
Tórax, pleura pulmón y otra cirugía torácica	Casos	72	(43,1)	3	(1,8)			92	(55,1)
	CA	399	(47,8)	5	(0,6)	3,23	(0,76 - 13,76)	431	(51,6)
	CNA	1056	(47,5)	18	(0,8)	2,07	(0,57 - 7,48)	1150	(51,7)
Mama	Casos	72	(43,1)	2	(1,2)			93	(55,7)
	CA	399	(47,8)	22	(2,6)	0,49	(0,10 - 2,42)	414	(49,6)
	CNA	1056	(47,5)	58	(2,6)	0,45	(0,11 - 1,86)	1110	(49,9)
Sistema digestivo y bazo	Casos	72	(43,1)	28	(16,8)			67	(40,1)
	CA	399	(47,8)	146	(17,5)	1,06	(0,65 - 1,73)	290	(34,7)
	CNA	1056	(47,5)	349	(15,7)	1,13	(0,72 - 1,78)	819	(36,8)
Sistema urinario, órganos genitales masculinos	Casos	72	(43,1)	12	(7,2)			83	(49,7)
	CA	399	(47,8)	54	(6,5)	1,23	(0,61 - 2,48)	382	(45,7)
	CNA	1056	(47,5)	135	(6,1)	1,16	(0,61 - 2,21)	1033	(46,4)
Cirugía Ginecológica	Casos	35	(39,3)	28	(31,5)			26	(29,2)
	CA	195	(43,8)	112	(25,2)	1,46	(0,81 - 2,63)	138	(31,0)
	CNA	455	(39,6)	314	(27,4)	1,36	(0,80 - 2,32)	379	(33,0)
Procedimientos obstétricos	Casos	72	(43,1)	5	(3,0)			90	(53,9)
	CA	399	(47,8)	18	(2,2)	1,90	(0,58 - 6,25)	418	(50,1)
	CNA	1056	(47,5)	136	(6,1)	0,90	(0,34 - 2,37)	1032	(46,4)
Sistema músculo esquelético	Casos	72	(43,1)	32	(19,2)			63	(37,7)
	CA	399	(47,8)	117	(14,0)	1,50	(0,96 - 2,36)	319	(38,2)
	CNA	1056	(47,5)	321	(14,4)	1,30	(0,84 - 2,02)	847	(38,1)
Vasos periféricos y sistema linfático	Casos	72	(43,1)	8	(4,8)			87	(52,1)
	CA	399	(47,8)	46	(5,5)	0,97	(0,42 - 2,25)	390	(46,7)
	CNA	1056	(47,5)	87	(3,9)	1,18	(0,55 - 2,54)	1081	(48,6)
Piel	Casos	72	(43,1)	6	(3,6)			89	(53,3)
	CA	399	(47,8)	40	(4,8)	0,85	(0,35 - 2,07)	396	(47,4)
	CNA	1056	(47,5)	102	(4,6)	0,82	(0,34 - 1,97)	1066	(47,9)

Tabla 4.19: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos componentes de la *cirugía menor* en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Encoscopias	Casos	72	(43,1)	19	(11,4)			76	(45,5)
	CA	399	(47,8)	99	(11,9)	1,07	(0,62 - 1,85)	337	(40,4)
	CNA	1056	(47,5)	242	(10,9)	1,04	(0,60 - 1,80)	926	(41,6)
Cirugía menor	Casos	72	(43,1)	5	(3,0)			90	(53,9)
	CA	399	(47,8)	29	(3,5)	0,96	(0,36 - 2,58)	407	(48,7)
	CNA	1056	(47,5)	97	(4,4)	0,82	(0,31 - 2,16)	1071	(48,2)
Transfusión sanguínea	Casos	72	(43,1)	1	(0,6)			94	(56,3)
	CA	399	(47,8)	6	(0,7)	0,93	(0,11 - 7,92)	430	(51,5)
	CNA	1056	(47,5)	6	(0,3)	2,94	(0,28 - 30,68)	1162	(52,2)

Tabla 4.20: Procedimientos de cirugía coronaria llevados a cabo sobre los casos entre 1 y 10 años antes del comienzo clínico.

Código	Rúbrica
30049	ANASTOM. AORTO-CORON. SIN. AD RAMUM MARGINALEM PRIMUMUM
30059	ANASTOM. AORTO-CORON. SIN. AD RAMUM MARGINALEM SECUNDUM
30079	ANASTOMOSIS AORTO-CORONARIA DEXTRA ANTE CRUCEM
30119	ANASTOM. MAMMARIO-CORON. SIN. AD RAMUM DESCEND.ANTERIOREM
3066	Anastomos mellan arteria mammaia och koronarartär
3067	Aortokoronär ven-bypass el bypass m an kärltranspl el protes
3092	Trombendarrektomi på koronarkärl
3094	Anläggande av transvenös kammarelektrod
3127	Aortokoronär by-pass m autolog ven el annat kärltransplantat
32400	EXTRACORPORAL CIRKULATION
32900	REOPERATION (BLÖDNING)
32940	REOPERATION (INFEKTION)
FPE20	Implantation of transvenous cardiac pacemaker with atrial and ventricular electr
KFNA00	Anastomose mellem arteria mammaia og coronararterie
KFNC40	By-pass, aorto-coronar (fire distale anastomoser)
KFXA96	By-pass, total cardio-pulm. m reparativ kirurgisk procedure

Tabla 4.21: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos o estructuras anatómicas en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio				Otra cirugía	
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)	n	%
Retina y nervio óptico	Casos	72	(43,1)	3	(1,8)			92	(55,1)
	CA	399	(47,8)	3	(0,4)	5,53	(1,08 - 28,34)	433	(51,9)
	CNA	1056	(47,5)	14	(0,6)	2,96	(0,87 - 10,09)	1154	(51,9)
Médula espinal	Casos	72	(43,1)	1	(0,6)			94	(56,3)
	CA	399	(47,8)	3	(0,4)	1,77	(0,18 - 17,03)	433	(51,9)
	CNA	1056	(47,5)	8	(0,4)	1,66	(0,22 - 12,62)	1160	(52,2)
Dura madre	Casos	72	(43,1)	1	(0,6)			94	(56,3)
	CA	399	(47,8)	10	(1,2)	0,53	(0,06 - 4,52)	426	(51,0)
	CNA	1056	(47,5)	11	(0,5)	1,19	(0,16 - 8,95)	1157	(52,0)
Nervios periféricos	Casos	72	(43,1)	5	(3,0)			90	(53,9)
	CA	399	(47,8)	13	(1,6)	2,10	(0,74 - 5,99)	423	(50,7)
	CNA	1056	(47,5)	39	(1,8)	1,76	(0,66 - 4,65)	1129	(50,8)
Nódulos linfáticos	Casos	72	(43,1)	9	(5,4)			86	(51,5)
	CA	399	(47,8)	52	(6,2)	0,97	(0,46 - 2,07)	384	(46,0)
	CNA	1056	(47,5)	122	(5,5)	0,92	(0,45 - 1,87)	1046	(47,0)
Amígdala	Casos	72	(43,1)	1	(0,6)			94	(56,3)
	CA	399	(47,8)	8	(1,0)	0,69	(0,09 - 5,59)	428	(51,3)
	CNA	1056	(47,5)	21	(0,9)	0,99	(0,13 - 7,83)	1147	(51,6)
Riñón	Casos	72	(43,1)	1	(0,6)			94	(56,3)
	CA	399	(47,8)	6	(0,7)	0,92	(0,11 - 7,84)	430	(51,5)
	CNA	1056	(47,5)	5	(0,2)	2,58	(0,29 - 23,04)	1163	(52,3)
Vasos sanguíneos	Casos	72	(43,1)	15	(9,0)			80	(47,9)
	CA	399	(47,8)	56	(6,7)	1,51	(0,80 - 2,85)	380	(45,5)
	CNA	1056	(47,5)	109	(4,9)	1,66	(0,92 - 3,02)	1059	(47,6)
Polo anterior oftálmico	Casos	72	(43,1)	7	(4,2)			88	(52,7)
	CA	399	(47,8)	19	(2,3)	2,10	(0,84 - 5,27)	417	(49,9)
	CNA	1056	(47,5)	52	(2,3)	1,60	(0,67 - 3,85)	1116	(50,2)
Músculo	Casos	72	(43,1)	63	(37,7)			32	(19,2)
	CA	399	(47,8)	257	(30,8)	1,38	(0,95 - 2,00)	179	(21,4)
	CNA	1056	(47,5)	714	(32,1)	1,33	(0,93 - 1,90)	454	(20,4)
Peritoneo	Casos	72	(43,1)	34	(20,4)			61	(36,5)
	CA	399	(47,8)	136	(16,3)	1,44	(0,91 - 2,28)	300	(35,9)
	CNA	1056	(47,5)	389	(17,5)	1,32	(0,86 - 2,04)	779	(35,0)
Tejido subcutáneo	Casos	72	(43,1)	6	(3,6)			89	(53,3)
	CA	399	(47,8)	26	(3,1)	1,28	(0,51 - 3,25)	410	(49,1)
	CNA	1056	(47,5)	88	(4,0)	0,89	(0,37 - 2,11)	1080	(48,6)
Otros tejidos	Casos	72	(43,1)	43	(25,7)			52	(31,1)
	CA	399	(47,8)	198	(23,7)	1,22	(0,80 - 1,86)	238	(28,5)
	CNA	1056	(47,5)	533	(24,0)	1,17	(0,78 - 1,75)	635	(28,6)

Tabla 4.22: Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos un año o más antes del comienzo clínico en los que el instrumental había contactado la retina o nervio óptico.

Código	Rúbrica
16100	ELECTROCOAG.(KRYOTHERM.) CHORIOIDEAE SIVE RETINAE
1628	Andra operationer för fastlödning av retina
1628	Andra operationer för fastlödning av retina

Tabla 4.23: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en los periodos 1, 2 y 3 agrupados.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	72	(43,1)		
	CA	399	(47,8)		
	CNA	1056	(47,5)		
Riesgo alto	Casos	4	(2,4)		
	CA	13	(1,6)	1,67	(0,50 - 6,51)
	CNA	27	(1,2)	1,94	(0,67 - 5,58)
Riesgo medio	Casos	81	(48,5)		
	CA	333	(39,9)	1,35	(0,96 - 1,91)
	CNA	907	(40,8)	1,28	(0,91 - 1,79)
Riesgo mínimo	Casos	7	(4,2)		
	CA	68	(8,1)	0,57	(0,25 - 1,30)
	CNA	184	(8,3)	0,56	(0,25 - 1,24)
Sin riesgo o no reclasificado	Casos	3	(1,8)		
	CA	22	(2,6)	0,76	(0,21 - 2,74)
	CNA	50	(2,2)	0,76	(0,23 - 2,54)

4.2. Cirugía potencialmente mas implicada en la contaminación del instrumental

De toda la experiencia quirúrgica registrada en casos y controles durante los periodos 4-5 se seleccionaron un total de 598 procedimientos quirúrgicos (221 registrados en los casos y 377 en los controles) para su clasificación por grupos anatómicos. Estos procedimientos, que suponían 335 códigos distintos, fueron obtenidos a partir de un total de 364 altas hospitalarias. Al igual que con la cirugía registrada en periodos 1-3 en primer lugar se realizó la agrupación en los dos bloques principales denominados *cirugía mayor* y *cirugía menor*. A continuación se desagregaron estos dos bloques por grupos anatómicos concretos. La figura 4.3 muestra la distribución porcentual de estos 598 procedimientos quirúrgicos según su clasificación por grupos anatómicos para casos y controles por separado. Particularmente frecuentes son la cirugía menor y la de digestivo y aparato locomotor.

De estos 598 procedimientos 429 fueron seleccionados para su reclasificación en niveles de riesgo a partir de los tejidos implicados. Los procedimientos no seleccionados estuvieron constituidos por toda la *cirugía menor* y por unos pocos procedimientos pertenecientes al grupo de *cirugía mayor*. Concretamente un total de 10 códigos quirúrgicos diferentes no fueron tenidos en cuenta para el procedimiento de reclasificación en niveles de riesgo. La tabla 4.24 muestra la distribución de estos códigos según grupo anatómico. En la figura 4.4 se muestra la distribución porcentual de los procedimientos según tejidos contactados y según niveles de riesgo hipotético para casos y controles por separado. En el caso de la distribución según nivel de riesgo se han incluido también los procedimientos no reclasificados que fueron aquellos para los que no se asignó ningún tejido. Estos procedimientos no reclasificados se han agrupado junto con aquellos de riesgo teóricamente nulo.

Siguiendo el mismo esquema que para los resultados de los periodos 1, 2 y 3 se presentan los resultados específicos de cada uno de los periodos 4 y 5, así como los resultados correspondientes al análisis de estos dos periodos agrupados, es decir, de la cirugía acontecida entre el año precedente al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1. A su vez los resultados de cada periodo se van a organizar según el tipo de clasificación de la cirugía, presentando en primer lugar los resultados correspondientes a la exposición a grupos anatómicos, en segundo lugar los relativos a la exposición a tejidos y por último los correspondientes a la exposición según niveles de riesgo.

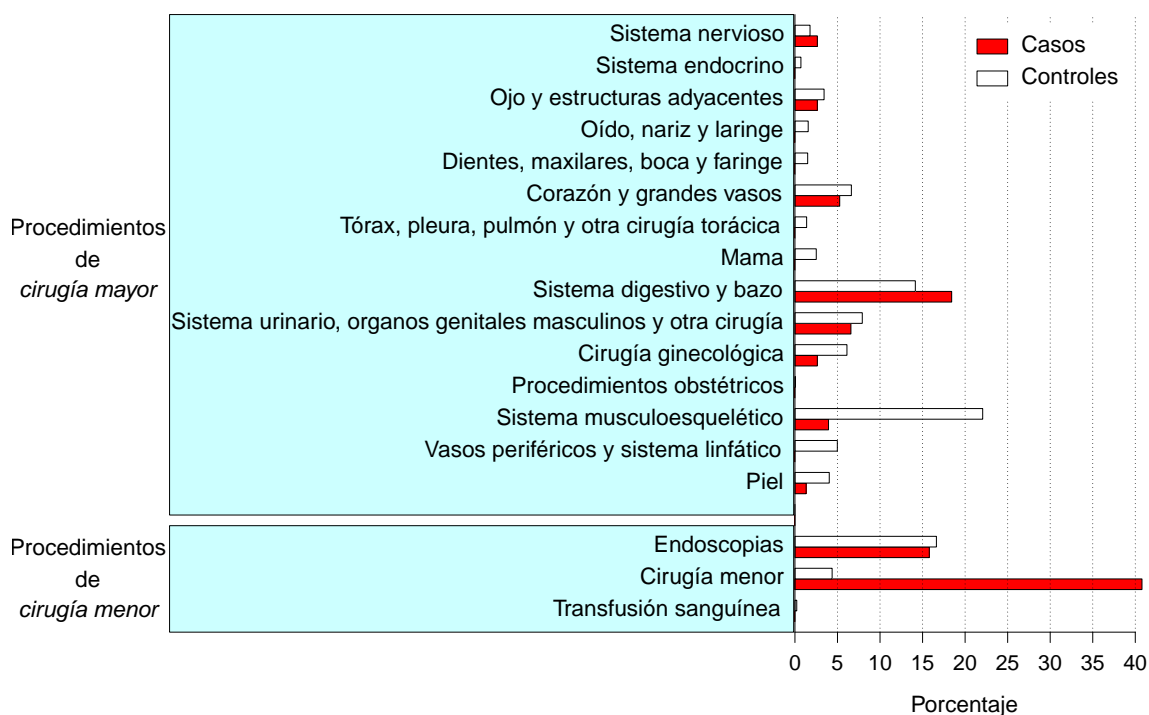


Figura 4.3: Distribución por grupos anatómicos de procedimientos registrados entre la fecha precedente en un año al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1.

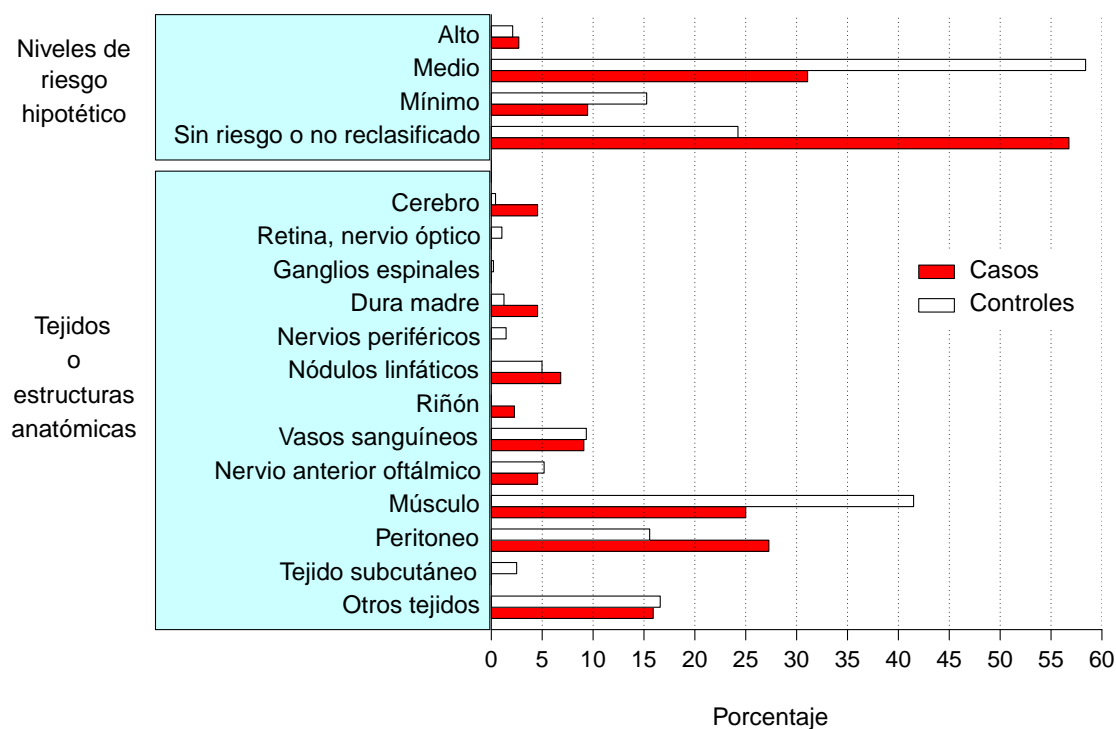


Figura 4.4: Distribución por tejidos o estructuras anatómicas contactadas y por niveles de riesgo hipotético de procedimientos registrados entre la fecha precedente en un año al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1.

Tabla 4.24: Distribución por grupos anatómicos de los códigos no reclasificados

Grupo anatómico	n	%
Oído, nariz y laringe	1	1,69
Sistema urinario	1	1,69
Sistema músculo esquelético	8	13,56
Endoscopias	33	55,93
Procedimientos de cirugía menor	15	25,42
Transfusión sanguínea	1	1,69
Total	59	100

4.2.1. Resultados para el periodo 4

4.2.1.1. Análisis por grupos anatómicos

Durante el periodo 4 se registró una exposición a procedimientos de *cirugía menor* mucho mayor entre los casos que entre los controles. Las ORs obtenidas a partir de las comparaciones con ambos grupos de controles fueron bastante elevadas y estadísticamente significativas, lo que indicaría que podría existir una asociación entre el comienzo de la sintomatología clínica de la enfermedad y la práctica de procedimientos pertenecientes al grupo denominado *cirugía menor*. La *cirugía mayor* también estuvo más presente en los casos que en los controles, lo que se tradujo en odds ratios superiores a uno pero mucho más bajas que las obtenidas para la *cirugía menor* (Tabla 4.25). Concretamente las estimaciones de OR e IC95% obtenidas a partir de las comparaciones con controles no apareados fueron: 4,78 (2,27 - 9,49) para procedimientos de *cirugía menor* y 1,51 (0,80 - 2,64) para procedimientos de *cirugía mayor*.

Al desagregar la *cirugía mayor* por grupos anatómicos concretos se observaron asociaciones para los procedimientos relativos al aparato digestivo y el bazo a partir de la comparación con los controles apareados (Tabla 4.26). Las estimaciones de OR e IC95% obtenidas con controles apareados y con controles no apareados fueron bastante similares: 2,73 (1,01 - 7,37) con controles apareados y 2,22 (0,81 - 5,12) con los controles no apareados.

El análisis de la *cirugía menor* por grupos anatómicos concretos mostró asociaciones para las endoscopias y los procedimientos de cirugía menor (tabla 4.26). Fueron especialmente muy elevadas las asociaciones encontradas para los procedimientos de cirugía menor. Las estimaciones de OR e IC95% obtenidas con los dos tipos de

controles fueron muy similares: 17,50 (3,64 - 84,24) con controles apareados y 16,52 (5,34 - 51,15) con controles no apareados. Bastante más bajas fueron las asociaciones encontradas con las endoscopias: 3,51 (1,21 - 10,19) con controles apareados y 2,57 (0,93 - 6,08) con controles no apareados. Cabe destacar la gran amplitud presente en los intervalos de confianza relativos a los procedimientos de cirugía menor.

La tabla 4.28 muestra un listado de los procedimientos relativos al aparato digestivo, las endoscopias y los procedimientos de cirugía menor registrados en los casos durante el periodo 4.

4.2.1.2. Análisis por tejidos

El análisis por tejidos o estructuras anatómicas contactadas únicamente mostró una asociación estadísticamente significativa para los procedimientos en los que habían estado implicados los que habían sido denominados como "otros tejidos" (Tabla 4.27). La tabla 4.28 muestra un listado de los procedimientos registrados en los casos durante el periodo 4 en los que estos tejidos habían estado implicados.

4.2.1.3. Análisis por niveles de riesgo

El análisis por niveles de riesgo mostró una asociación para los procedimientos de riesgo mínimo y para los de riesgo nulo o no reclasificados, con excaso número de casos expuestos (Tabla 4.29). Para los procedimientos de riesgo nulo o no reclasificados las ORs obtenidas a partir de las comparaciones con los dos grupos de controles fueron elevadas y muy similares. Concretamente las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 9,62 (2,72 - 34,09) con controles apareados y 9,09 (3,22 - 25,63) con controles no apareados.

Tabla 4.25: Frecuencias de exposición y asociaciones para *cirugía mayor* y *cirugía menor* en el periodo 4.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos		Cirugía en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	153	(91,6)	14	(8,4)		
	CA	793	(95,0)	42	(5,0)	1,71	(0,92 - 3,17)
	CNA	2114	(95,1)	110	(4,9)	1,51	(0,80 - 2,64)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	155	(92,8)	12	(7,2)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	8,06	(3,15 - 20,63)
	CNA	2193	(98,6)	31	(1,4)	4,78	(2,27 - 9,49)

Tabla 4.26: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 4.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Ojo y estructuras adyacentes	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	833	(99,8)	2	(0,2)	2,50	(0,23 27,57)
	CNA	2217	(99,7)	7	(0,3)	1,77	(0,09 10,51)
Corazón y grandes vasos	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	830	(99,4)	5	(0,6)	2,00	(0,39 10,31)
	CNA	2220	(99,8)	4	(0,2)	5,75	(0,76 31,47)
Sistema digestivo y bazo	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	824	(98,7)	11	(1,3)	2,73	(1,01 7,37)
	CNA	2191	(98,5)	33	(1,5)	2,22	(0,81 5,12)
Sistema urinario, órganos genitales masculinos	Casos	164	(98,2)	3	(1,8)		
	CA	831	(99,5)	4	(0,5)	3,75	(0,84 16,76)
	CNA	2210	(99,4)	14	(0,6)	1,96	(0,44 6,31)
Cirugía Ginecológica	Casos	87	(97,8)	2	(2,2)		
	CA	441	(99,1)	4	(0,9)	2,50	(0,46 13,65)
	CNA	1136	(99,0)	12	(1,0)	1,92	(0,29 7,51)
Endoscopias	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	3,51	(1,21 10,19)
	CNA	2199	(98,9)	25	(1,1)	2,57	(0,93 6,08)
Procedimientos de cirugía menor	Casos	160	(95,8)	7	(4,2)		
	CA	833	(99,8)	2	(0,2)	17,50	(3,64 84,24)
	CNA	2217	(99,7)	7	(0,3)	16,52	(5,34 51,15)

Tabla 4.27: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 4.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Nódulos linfáticos	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	831	(99,5))	4	(0,5)	2,50	(0,46 13,72)
	CNA	2216	(99,6)	8	(0,4)	3,13	(0,72 13,69)
Vasos sanguíneos	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	828	(99,2)	7	(0,8)	1,46	(0,33 6,48)
	CNA	2217	(99,7)	7	(0,3)	3,88	(0,82 18,34)
Polo anterior oftálmico	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	833	(99,8)	2	(0,6)	2,50	(0,23 27,77)
	CNA	2217	(99,7)	7	(0,3)	1,77	(0,24 13,29)
Músculo	Casos	164	(98,2)	3	(1,8)		
	CA	813	(97,4)	22	(2,6)	0,68	(0,20 2,29)
	CNA	2169	(97,5)	55	(2,5)	0,57	(0,17 1,89)
Peritoneo	Casos	162	(97,0)	5	(3,0)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	2,78	(0,93 8,32)
	CNA	2194	(98,7)	30	(1,3)	2,13	(0,80 5,66)
Otros tejidos	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	3,51	(1,24 9,96)
	CNA	2190	(98,5)	34	(1,5)	2,02	(0,83 4,93)

Tabla 4.28: Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos a menos de un año del comienzo clínico y relativos a alguno de los grupos anatómicos o tejidos asociados con la enfermedad.

Grupo anatómico o tejido	Código	Rúbrica
Sistema digestivo	5353	Laparoskopisk kolecystektomi
	JGB10	Partial proctectomy and end colostomy
	JHA00	Anal or perianal incision
	JKA21	Laparoscopic cholecystectomy
	KJAB30	Herniotomia ingvinalis cum implantatione protheseos
	KJDB10	Gastrostomia percutanea
	KJGA05	Polypectomia recti endoscopica
Endoscopias	9006	Cystoskopi ev med uretärkateterisering
	KUJD02	Oesofagogastroduodenoskopi
	KUJF32	Coloskopi
	KUJF42	Sigmoideoskopi, fleksibel
Procedimientos de cirugía menor	KTAB00	Lumbalpunktur
	KTJJ00	Perkutan nålebiopsi af leveren
	TPH20	Insertion of central venous catheter through subclavian or brachiocephalic vein
Otros tejidos	7280	Abrasio på uterus för biopsi el av terapeutisk anledning
	JHA00	Anal or perianal incision
	KJGA05	Polypectomia recti endoscopica
	KKCD02	Resectio vesica urinariae endoscopica transluminalis
	KKED22	Resectio prostatae transurethralis (TURP)
	KLCA13	Abrasio corporis et cervicis uteri

Tabla 4.29: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 4.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	145	(86,8)		
	CA	789	(94,5)		
	CNA	2102	(94,5)		
Riesgo alto	Casos	0	(0,0)		
	CA	1	(0,1)		-
	CNA	5	(0,2)		-
Riesgo medio	Casos	9	(5,4)		
	CA	32	(3,8)	1,54	(0,72 - 3,29)
	CNA	80	(3,6)	1,42	(0,70 - 2,90)
Riesgo mínimo	Casos	5	(3,0)		
	CA	8	(1,0)	3,36	(1,09 - 10,31)
	CNA	24	(1,1)	2,42	(0,89 - 6,63)
Sin riesgo o no reclasificado	Casos	8	(4,8)		
	CA	5	(0,6)	9,62	(2,72 - 34,09)
	CNA	13	(0,6)	9,09	(3,22 - 25,63)

4.2.2. Resultados para el periodo 5

4.2.2.1. Análisis por grupos anatómicos

Durante el periodo 5 las frecuencias de exposición tanto a *cirugía mayor* como a *cirugía menor* fueron más elevadas entre los casos que entre los controles, siendo especialmente altas las correspondientes a *cirugía menor* de los casos. Esto se tradujo en odds ratios estadísticamente significativas para ambos tipos de cirugía y especialmente muy elevadas en el caso de la *cirugía menor* (Tabla 4.30). La estimaciones obtenidas a partir de las comparaciones con controles no apareados fueron:

3,14 (1,50 - 6,08) para la *cirugía mayor* y 28,52 (13,09 - 65,24) para la *cirugía menor*. La práctica quirúrgica es especialmente alta, 6 %, durante la fase clínica de los enfermos, pero es especialmente frecuente, 12 %, la correspondiente a los procedimientos pertenecientes a la denominada *cirugía menor*.

Al realizar el análisis por grupos anatómicos concretos se observó una asociación para los procedimientos relativos al sistema nervioso, al sistema digestivo y los procedimientos de cirugía menor (Tabla 4.31). Para estos últimos la diferencia entre las frecuencias de exposición de casos y controles fueron muy elevadas lo cual se tradujo en ORs de una gran magnitud, pero que presentaban intervalos de confianza muy amplios. Al igual que en el periodo 4 se observó una mayor frecuencia de exposición a las endoscopias entre los casos que entre los controles, aunque en este caso las ORs no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 4.31).

La tabla 4.33 muestra un listado de los procedimientos practicados a los casos durante la fase clínica pertenecientes a alguno de los tres grupos anatómicos asociados con la enfermedad. Curiosamente tanto la neurocirugía diagnóstica como la terapéutica están representadas.

4.2.2.2. Análisis por tejidos

El análisis por tejidos o estructuras anatómicas mostró una asociación para aquellos procedimientos en los que el instrumental había estado en contacto con el cerebro, la dura madre, el músculo o el peritoneo (Tabla 4.32). En el caso del cerebro y la dura madre únicamente se pudo estimar la OR con los controles no apareados al no haber ningún control apareado con este tipo de cirugía durante el periodo 5. Las estimaciones de OR e IC95 % fueron idénticas para cerebro y dura madre al estar basadas exactamente en los mismos casos y controles expuestos. Dichas es-

timaciones fueron 36,35 (1,86 - 711,6). Este cálculo estuvo basado en un número muy bajo de expuestos, concretamente 2 casos y tan solo 1 control, por lo que la precisión de la estimación resultó bastante baja como puede apreciarse en la gran amplitud que presenta el intervalo de confianza. En cambio los procedimientos en los que había estado implicado el músculo o el peritoneo fueron algo más frecuentes, por lo que las comparaciones pudieron llevarse a cabo con ambos tipos de controles y las estimaciones presetaron una mayor precisión. A partir de la comparación con controles no apareados las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 2,76 (1,11 - 6,89) para el músculo y 5,50 (2,07 - 14,66) para el peritoneo.

La tabla 4.33 muestra un listado de los procedimientos acontecidos en los casos durante la fase clínica en los que alguno de estos cuatro tejidos había estado implicado.

4.2.2.3. Análisis por niveles de riesgo

El análisis por niveles de riesgo mostró asociaciones estadísticamente significativas con casi todos los grupos de riesgo, a excepción de la cirugía de riesgo mínimo (Tabla 4.34). La cirugía de riesgo alto aparece asociada con la enfermedad por primera vez. Esta asociación es bastante acorde con los hallazgos encontrados en los análisis por grupos anatómicos y por tejidos o estructuras anatómicas, en los que se había encontrado una asociación con los procedimientos del sistema nervioso y con aquellos en los que habían estado implicados el cerebro o la dura madre. Estos son procedimientos en los que los tejidos contactados son principalmente de alto riesgo. Las odds ratios correspondientes a la cirugía de riesgo mínimo o a aquellos procedimientos no reclasificados fueron especialmente altas. Concretamente, las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 22,58 (7,54 - 67,63) con controles apareados

y 50,89 (17,48 - 148,2) con controles no apareados. Este hallazgo es acorde con el hecho de que la mayoría de los procedimientos no reclasificados son procedimientos de cirugía menor, grupo anatómico para el cual se habían encontrado en este mismo periodo asociaciones muy elevadas al comparar con los dos tipos de controles (Tabla 4.30). Es también destacable en relación con las asociaciones encontradas para la cirugía de riesgo alto y la de riesgo mínimo o nulo la gran amplitud de los intervalos de confianza, derivada del pequeño número de expuestos en los que estuvo basado el cálculo de la OR.

Tabla 4.30: Frecuencias de exposición y asociaciones para cirugía mayor y cirugía menor en el periodo 5.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos		Cirugía en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	156	(93,4)	11	(6,6)		
	CA	807	(96,6)	28	(3,4)	2,10	(1,00 - 4,39)
	CNA	2175	(97,8)	49	(2,2)	3,14	(1,50 - 6,08)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	147	(88,0)	20	(12,0)		
	CA	827	(99,0)	8	(1,0)	13,91	(5,87 - 32,95)
	CNA	2213	(99,5)	11	(0,5)	28,52	(13,09 - 65,24)

Tabla 4.31: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en el periodo 5.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Sistema nervioso	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	835	(100,0)	0	(0,0)		-
	CNA	2222	(99,9)	2	(0,1)	19,4	(2,22 - 168,3)
Sistema digestivo y bazo	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	830	(99,4)	5	(0,6)	6,00	(1,83 - 19,66)
	CNA	2211	(99,4)	13	(0,6)	6,01	(2,03 - 15,94)
Sistema músculo esquelético	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	1,12	(0,23 - 5,33)
	CNA	2205	(99,1)	19	(0,9)	1,21	(0,19 - 4,32)
Piel	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	833	(99,8)	2	(0,2)	2,50	(0,23 - 27,57)
	CNA	2223	(100,0)	1	(0,0)	24,3	(0,95 - 622,5)
Endoscopias	Casos	164	(98,2)	3	(1,8)		
	CA	828	(99,2)	7	(0,8)	2,14	(0,55 - 8,29)
	CNA	2215	(99,6)	9	(0,4)	3,81	(0,82 - 13,32)
Procedimientos de cirugía menor	Casos	149	(89,2)	18	(10,8)		
	CA	834	(99,9)	1	(0,1)	90,0	(12,01 - 674,2)
	CNA	2222	(99,9)	2	(0,1)	165,1	(44,84 - 1070)

Tabla 4.32: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en el periodo 5.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Cerebro	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	835	(100,0)	0	(0,0)	-	
	CNA	2223	(100,0)	1	(0,0)	36,35	(1,86 - 711,6)
Dura madre	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	835	(100,0)	0	(0,0)	-	
	CNA	2223	(100,0)	1	(0,0)	36,35	(1,86 - 711,6)
Nódulos linfáticos	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	831	(99,5)	4	(0,5)	1,25	(0,14 - 11,26)
	CNA	2218	(99,7)	6	(0,3)	2,07	(0,28 - 15,05)
Músculo	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	825	(98,8)	10	(1,2)	3,13	(1,13 - 8,65)
	CNA	2196	(98,7)	13	(1,3)	2,76	(1,11 - 6,89)
Peritoneo	Casos	161	(96,4)	6	(3,6)		
	CA	832	(99,6)	3	(0,4)	10,00	(2,49 - 40,15)
	CNA	2210	(99,4)	14	(0,6)	5,50	(2,07 - 14,66)
Otros tejidos	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	826	(98,9)	9	(1,1)	0,56	(0,07 - 4,41)
	CNA	2214	(99,6)	10	(0,4)	1,66	(0,19 - 14,86)

Tabla 4.33: Procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre los casos durante la fase clínica y pertenecientes a alguno de los tipos de cirugía asociados con la enfermedad.

Grupo anatómico o tejido	Código	Rúbrica
Sistema nervioso	AAF00	Ventriculostomy
	KAAA10	Biopsi via kraniotomi
Sistema digestivo y bazo	4042	Laparoskopi
	4644	Resektion av colon sigmoideum
	JDB10	Percutaneous gastrostomy
	KJDB00	Gastrostomia
Procedimientos de cirugía menor	0330	Lumbalpunktion
	KTAB00	Lumbalpunktur
	KTPW10	Indlæggelse af vaskulær injektionsport
Cerebro	AAF00	Ventriculostomy
	KAAA10	Biopsi via kraniotomi
Dura madre	AAF00	Ventriculostomy
	KAAA10	Biopsi via kraniotomi
Peritoneo	4042	Laparoskopi
	4644	Resektion av colon sigmoideum
	JDB10	Percutaneous gastrostomy
	KJDB00	Gastrostomia

Tabla 4.34: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en el periodo 5.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	138	(82,6)		
	CA	802	(96,0)		
	CNA	2172	(97,7)		
Riesgo alto	Casos	2	(1,2)		
	CA	1	(0,1)	10,98	(1,12 - 107,8)
	CNA	1	(0,0)	43,71	(2,46 - 775,9)
Riesgo medio	Casos	8	(4,8)		
	CA	20	(2,4)	2,57	(1,12 - 5,89)
	CNA	39	(1,8)	3,44	(1,57 - 7,53)
Riesgo mínimo	Casos	1	(0,6)		
	CA	7	(0,8)	0,83	(0,10 - 6,81)
	CNA	6	(0,3)	3,22	(0,31 - 33,61)
Sin riesgo o no reclasificado	Casos	18	(10,8)		
	CA	5	(0,6)	22,58	(7,54 - 67,63)
	CNA	6	(0,3)	50,89	(17,48 - 148,2)

4.2.3. Resultados para el periodo 4-5

4.2.3.1. Análisis por grupos anatómicos

Al analizar los dos periodos 4 y 5 agrupados, es decir, toda la cirugía acontecida entre el año el año precedente al comienzo clínico o fecha índice 2 y la muerte o fecha índice 1, se encontraron hallazgos muy similares a los encontrados durante el periodo 5 para los grupos de *cirugía mayor* y *cirugía menor*. Nuevamente la exposición a ambos tipos de cirugía fue más frecuente entre los casos, siendo especialmente alta la frecuencia de exposición de los casos a procedimientos de *cirugía menor*. Esto dio

lugar a odds ratios estadísticamente significativas y especialmente elevadas para la *cirugía menor* (Tabla 4.35). A partir de las comparaciones con controles no apareados las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 2,05 (1,25 - 3,25) para la *cirugía mayor* y 11,94 (6,94 - 20,45) para la *cirugía menor*.

El análisis de la *cirugía mayor* y *cirugía menor* por grupos anatómicos concretos mostró en general frecuencias de exposición más elevadas para los casos que para los controles, pero únicamente fueron estadísticamente significativas las ORs correspondientes a procedimientos del sistema digestivo y bazo, endoscopias y cirugía menor (Tabla 4.36). Como se había observado al analizar los periodos 4 y 5 por separado, las frecuencias de exposición a procedimientos de cirugía menor fueron mucho mas elevadas para los casos que para los controles, lo que se tradujo en ORs de gran magnitud, aunque nuevamente con intervalos de confianza muy amplios. Las estimaciones de OR e IC95 % para este grupo anatómico concreto fueron: 40,00 (12,05 - 132,8) con controles apareados y 62,53 (27,22 - 158,3) con controles no apareados. Este es uno de los hallazgos más llamativos encontrados durante el año previo al comienzo clínico de la enfermedad y durante el curso clínico de la misma, el hecho de que los casos presentan una exposición procedimientos de cirugía menor mucho más elevada que la de los controles.

4.2.3.2. Análisis por tejidos

El análisis por tejidos o estructuras anatómicas mostró hallazgos bastante similares a los encontrados en el análisis correspondiente al periodo 5. Se encontró una asociación estadísticamente significativa con los procedimientos en los que el instrumental había estado en contacto con el cerebro, la dura madre o el peritoneo (Tabla 4.37). Al igual que en el periodo 5 la comparación relativa al cerebro únicamente

pudo llevarse cabo con los controles no apareados al no encontrarse ningún control apareado que hubiera estado expuesto a este tipo de procedimientos. En el caso de los procedimientos en los que había estado implicada la dura madre si que se encontraron individuos expuestos en los dos grupos de controles. Las odds ratios obtenidas a partir de las comparaciones con los dos grupos de controles fueron bastante elevadas. A partir de la comparaciones con controles no apareados las estimaciones de OR e IC95 % fueron: 18,77 (1,86 - 189,3) para el cerebro, 7,61 (1,00 - 57,67) para la dura madre y 3,35 (1,68 - 6,69) para el peritoneo. Debido al número tan bajo de expuestos las estimaciones relativas al cerebro y la dura madre presentaban una precisión bastante baja, como se puede apreciar en la gran amplitud de los intervalos de confianza.

4.2.3.3. Análisis por niveles de riesgo

Se encontró una mayor exposición entre los casos que entre los controles a todos los grupos de riesgo, con ORs que oscilan de 2,50 a 7,48 para riesgo mínimo a alto y algo más elevadas (23 y 28) para procedimientos de riesgo mínimo o nulo (Tabla 4.38). Las estimaciones obtenidas a partir de las comparaciones con controles apareados y no apareados fueron similares en magnitud.

Tabla 4.35: Frecuencias de exposición y asociaciones para *cirugía mayor* y *cirugía menor* en los periodos 4 y 5 agrupados.

Cirugía en estudio	Sujeto	No expuestos ¹		Cirugía en estudio ²			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
<i>Cirugía mayor</i>	Casos	143	(85,6)	24	(14,4)		
	CA	770	(92,2)	65	(7,8)	1,99	(1,21 - 3,30)
	CNA	2071	(93,1)	153	(6,9)	2,05	(1,25 - 3,25)
<i>Cirugía menor</i>	Casos	137	(82,0)	30	(18,0)		
	CA	819	(98,1)	16	(1,9)	11,77	(6,00 - 23,06)
	CNA	2184	(98,2)	40	(1,8)	11,94	(6,94 - 20,45)

Tabla 4.36: Frecuencias de exposición y asociaciones para grupos anatómicos en los periodos 4 y 5 agrupados.

Grupo anatómico	Sujeto	No expuestos		Grupo anatómico en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Sistema nervioso	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	834	(99,9)	1	(0,1)	10,00	(0,91 - 110,3)
	CNA	2217	(99,7)	7	(0,3)	4,56	(0,66 - 19,79)
Ojo y estructuras adyacentes	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	831	(99,5)	4	(0,5)	1,25	(0,14 - 11,18)
	CNA	2216	(99,6)	8	(0,4)	1,49	(0,08 - 8,51)
Corazón y grandes vasos	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	827	(99,0)	8	(1,0)	1,26	(0,26 - 6,17)
	CNA	2218	(99,7)	6	(0,3)	3,86	(0,54 - 17,87)
Sistema digestivo y bazo	Casos	155	(92,8)	12	(7,2)		
	CA	820	(98,2)	15	(1,8)	4,30	(1,95 - 9,48)
	CNA	2179	(98,0)	45	(2,0)	3,41	(1,67 - 6,51)
Sistema urinario	Casos	164	(98,2)	3	(1,8)		
	CA	828	(99,2)	7	(0,8)	2,14	(0,55 - 8,29)
	CNA	2206	(99,2)	18	(0,8)	1,65	(0,38 - 5,13)
Cirugía Ginecológica ¹	Casos	87	(97,8)	2	(2,2)		
	CA	439	(98,7)	6	(1,3)	1,72	(0,33 - 9,07)
	CNA	1132	(98,6)	16	(1,4)	1,63	(0,25 - 6,04)
Sistema músculo-esquelético	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	817	(97,8)	18	(2,2)	0,54	(0,12 - 2,39)
	CNA	2180	(98,0)	44	(2,0)	0,50	(0,08 - 1,67)
Piel	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	832	(99,6)	3	(0,4)	1,67	(0,17 - 16,02)
	CNA	2214	(99,6)	10	(0,4)	1,17	(0,06 - 6,40)
Endoscopias	Casos	158	(94,6)	9	(5,4)		
	CA	820	(98,2)	15	(1,8)	3,18	(1,35 - 7,49)
	CNA	2191	(98,5)	33	(1,5)	3,05	(1,33 - 6,37)
Procedimientos de cirugía menor	Casos	143	(85,6)	24	(14,4)		
	CA	832	(99,6)	3	(0,4)	40,00	(12,05 - 132,8)
	CNA	2216	(99,6)	8	(0,4)	62,53	(27,22 - 158,3)

¹ Análisis restringido a mujeres.

Tabla 4.37: Frecuencias de exposición y asociaciones para tejidos y estructuras anatómicas en los periodos 4 y 5 agrupados.

Tejido o estructura	Sujeto	No expuestos		Tejido/estructura en estudio			
		n	%	n	%	OR	(IC 95 %)
Cerebro	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	835	(100,0)	0	(0,0)		-
	CNA	2222	(99,9)	2	(0,1)	18,77	(1,86 - 189,3)
Dura madre	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	834	(99,9)	1	(0,1)	10,00	(0,90 - 111,1)
	CNA	2220	(99,8)	4	(0,2)	7,61	(1,00 - 57,67)
Nódulos linfáticos	Casos	164	(98,2)	3	(1,8)		
	CA	827	(99,0)	8	(1,0)	1,93	(0,53 - 7,06)
	CNA	2210	(99,4)	14	(0,6)	2,69	(0,82 - 8,82)
Vasos sanguíneos	Casos	165	(98,8)	2	(1,2)		
	CA	823	(98,6)	12	(1,4)	0,82	(0,19 - 3,62)
	CNA	2213	(99,5)	11	(0,5)	2,57	(0,57 - 11,53)
Polo anterior oftálmico	Casos	166	(99,4)	1	(0,6)		
	CA	831	(99,5)	4	(0,5)	1,25	(0,14 - 11,26)
	CNA	2216	(99,6)	8	(0,4)	1,49	(0,20 - 11,18)
Músculo	Casos	158	(94,6)	9	(5,4)		
	CA	803	(96,2)	32	(3,8)	1,43	(0,69 - 2,97)
	CNA	2143	(96,4)	81	(3,6)	1,27	(0,61 - 2,63)
Peritoneo	Casos	156	(93,4)	11	(6,6)		
	CA	823	(98,6)	12	(1,4)	5,07	(2,18 - 11,81)
	CNA	2181	(98,1)	43	(1,9)	3,35	(1,68 - 6,69)
Otros tejidos	Casos	160	(95,8)	7	(4,2)		
	CA	817	(97,8)	18	(2,2)	2,00	(0,85 - 4,71)
	CNA	2181	(98,1)	43	(1,9)	1,99	(0,87 - 4,58)

Tabla 4.38: Frecuencias de exposición y asociaciones para niveles de riesgo en los periodos 4 y 5 agrupados.

Categoría de exposición	Sujeto	n	%	OR	(IC 95 %)
No expuestos	Casos	120	(71,9)		
	CA	763	(91,4)		
	CNA	2059	(92,6)		
Riesgo alto	Casos	2	(1,2)		
	CA	2	(0,2)	5,52	(0,83 - 36,82)
	CNA	6	(0,3)	7,48	(1,31 - 42,70)
Riesgo medio	Casos	16	(9,6)		
	CA	49	(5,9)	2,21	(1,22 - 4,02)
	CNA	116	(5,2)	2,30	(1,32 - 4,01)
Riesgo mínimo	Casos	6	(3,6)		
	CA	13	(1,6)	2,52	(0,98 - 6,50)
	CNA	27	(1,2)	3,41	(1,31 - 8,88)
Sin riesgo o no reclasificados	Casos	23	(13,8)		
	CA	8	(1,0)	23.22	(8,51 - 63,37)
	CNA	16	(0,7)	28.03	(12,97 - 60,55)

Capítulo 5

Discusion

5.1. Introducción

Esta tesis se enmarca en un proyecto internacional de desarrollo de salud pública en colaboración con el Centro Europeo de Control y Prevención de enfermedades (ECDC), que se genera a partir de los dos primeros artículos de la misma [51, 55]. Su contenido corresponde fundamentalmente al de diseño y ejecución de un estudio caso control sobre relaciones entre cirugía y ECJ esporádica en cinco periodos del curso vital de los pacientes cuyos hallazgos pueden ser susceptibles de traslación. El desarrollo de la investigación clínica y experimental en vECJ y en neurodegeneraciones de la última década sugiere que algunos de los resultados podrían ser relevantes para discusión en un marco de salud pública más amplio. La discusión de los resultados, a menudo de carácter germinal, podría llevarse a distintos terrenos por la gran amplitud de esta panorámica. Por razones de prioridad científica y de autoría la discusión en la misma se ha de ver limitada fundamentalmente a aspectos principalmente relacionados con diseño, análisis e interpretación de resultados del estudio caso control. Los aspectos de diseño de medidas preventivas y la significación de algunos resultados en el contexto general de las neurodegeneraciones con depósitos

proteicos anormales bien definidos quedan relegados a un segundo término.

5.2. Resumen de resultados

Una vez señalado lo anterior los resultados del presente estudio sugieren la existencia de diversas asociaciones entre la exposición a ciertos tipos de intervenciones quirúrgicas y la ECJ esporádica. En términos generales y desde el punto de vista causal asumiendo control de sesgos, la naturaleza de estas asociaciones tiene tres posibles direcciones: 1) la cirugía podría ser la responsable de una parte de los casos de la enfermedad; 2) la enfermedad podría facilitar determinadas prácticas quirúrgicas en los enfermos; 3) otros elementos, conocidos o no, explican buena parte de algunas asociaciones por confusión fuera de control. La duración de los periodos de latencia de la enfermedad constituye la base para distinguir entre las dos primeras. La existencia de riesgos conocidos o posibles y las medidas de control de los confusores potenciales garantizarían la validez de las asociaciones.

En relación con la cirugía potencialmente implicada en la aparición de la enfermedad, aquella acontecida en periodos 1-3, los resultados difieren considerablemente según método de clasificación de exposición, en naturaleza, magnitud y latencias. El análisis de los tres periodos agrupados, es decir, toda la cirugía acontecida un año o más antes del comienzo clínico, muestra atribuciones de riesgos altos a cirugía de retina en periodos de latencia mediocortas (11 años de media) y con riesgos moderados para cirugía de corazón y grandes vasos (fundamentalmente coronaria) en la última década previa al comienzo clínico.

Al realizar el análisis por periodos concretos la mayor parte de las asociaciones, independientemente del método para clasificación de procedimientos quirúrgicos uti-

lizado, se han concentrado en el periodo 1, que es el que contempla una mayor latencia al recoger las exposiciones ocurridas 20 años o más antes del comienzo clínico de la enfermedad. Según la clasificación de la cirugía por grupos anatómicos se han encontrado asociaciones para el grupo de *cirugía mayor*, así como para los grupos anatómicos concretos de ginecología, aparato digestivo, vasos periféricos y sistema linfático. Desde el punto de vista etiológico o de tejidos contactados por el instrumental quirúrgico se han encontrado asociaciones para la cirugía de "riesgo medio" y para aquellos procedimientos en los que habían estado implicados los grandes vasos, el músculo, el peritoneo o una serie de tejidos agrupados dentro de la denominación "otros tejidos".

Aunque como se ha dicho el periodo 1 aglutina la mayor parte de los hallazgos, se han encontrado también asociaciones en los periodos 2 y 3 que contemplan latencias más cortas. Concretamente desde el punto de vista de grupos anatómicos se ha encontrado una asociación con la cirugía de corazón y grandes vasos (fundamentalmente coronaria) en la última década previa al comienzo clínico de la enfermedad que explica la citada anteriormente para periodos 1-3. Desde el punto de vista de los tejidos no se encuentra ninguna asociación en el periodo 3 pero si en el periodo 2, que contempla latencias medio cortas. Estas son relativas a procedimientos en los que habían estado implicados el músculo o los nervios periféricos.

En lo que se refiere a la cirugía potencialmente originada por la enfermedad por sus cortas latencias o por haber acontecido durante el curso clínico, se encuentra una asociación especialmente fuerte con los procedimientos de *cirugía menor*. Esta asociación, si bien se encuentra tanto en el periodo 4, que recoge el año previo al comienzo de la sintomatología clínica de los casos, como en el 5, que corresponde a la fase clínica de los casos, es más fuerte en el periodo 5. A su vez la fase clínica recoge algunas otras asociaciones tanto desde el punto de vista de grupos anatómicos

como de tejidos. Por grupos anatómicos se encuentra una asociación para la *cirugía mayor* y concretamente para las cirugías relativas al sistema nervioso y al aparato digestivo. Desde el punto de vista de los tejidos contactados por el instrumental se encuentra una asociación con los procedimientos en los que habían estado implicados el cerebro, la duramadre, el peritoneo o el músculo.

5.3. Sesgos

En lo sucesivo se discute el posible papel de distintos sesgos según hallazgos por tipo de latencia.

5.3.1. Sesgos de selección

El sesgo de selección tanto de casos como de controles existe en la medida que el reclutamiento de los mismos ha podido estar relacionado con la existencia de exposición, tanto positiva como negativamente, determinando proporciones de expuestos distintas a las correspondientes a la enfermedad o controles tal como aparecen en la base poblacional del estudio. Este sesgo puede afectar a las odds ratios de formas muy diversas [73].

5.3.1.1. Selección de casos

La detección de la ECJ podría ser mayor entre aquellos casos que por el hecho de haber estado sometidos a intervenciones quirúrgicas estaban bajo seguimiento médico. Esto conllevaría un sesgo en la selección de los casos cuyo efecto sería el de la sobre estimación del riesgo. Es muy improbable que este sesgo explique las

asociaciones observadas para latencias largas, y en todo caso podría afectar a la validez de aquellos hallazgos correspondientes a latencias cortas. Este podría ser el caso de la asociación encontrada para la cirugía coronaria a menos de 10 años del comienzo clínico o la encontrada para los procedimientos de cirugía menor durante el año previo al comienzo de síntomas.

5.3.1.2. Selección de controles

El sesgo relativo a la selección de controles es posible fundamentalmente cuando estos son pacientes hospitalarios y por ello susceptibles de estar relacionados con el servicio sanitario prestado a sus enfermedades, sobre todo crónicas que les hayan originado a la vez el ingreso hospitalario (lo que les lleva a ser controles) y una predisposición a la indicación quirúrgica. Por ejemplo amputaciones en controles diabéticos o cirugía de tiroides en enfermos endocrinológicos. El efecto de este sesgo sería hacia la infra estimación del riesgo (odds ratio inferior a 1).

Esta problemática no es novedosa en epidemiología. En el terreno que nos ocupa algunos autores han atribuido la evidencia del efecto protector de algunos procedimientos quirúrgicos o médicos al sesgo ocasionado por el uso de controles hospitalarios [46] ante lo cual han introducido estrategias compensatorias, como por ejemplo excluir la cirugía relacionada con los ingresos actuales de los controles [74]. Se han encontrado efectos protectores significativos para la cirugía de la columna vertebral u otros procedimientos [45–47] y para transfusiones sanguíneas [46, 47, 50, 75] en estudios con controles apareados por edad y sexo, que sin embargo no se han encontrado en estudios con controles no apareados [53]. Estas diferencias podrían estar explicadas por el uso de controles hospitalarios. Por el contrario algunos factores de riesgo [76] pueden ser considerados verdaderamente significativos si se usaron

grupos control con un sesgo de selección mínimo. En nuestro caso, la selección aleatoria a partir de los censos o registros anualmente existentes de población residente seguramente garantice la ausencia de este sesgo.

En estudios con periodos de estudio prolongados la selección de los controles, ya sean poblacionales [48] u hospitalarios [44], hacia grupos más o menos sometidos a la cirugía en estudio es posible para las cirugías de mayor renovación técnica (ejemplo la coronaria introducida al final el siglo pasado) cuando los controles y casos se reclutan en tiempos calendarios distintos. Esto es frecuente cuando la selección de los controles se lleva a cabo al final del estudio, teniendo un número de casos previamente acumulado durante bastantes años de práctica clínica. En estos casos las prácticas quirúrgicas a las que estuvieron sometidos los casos pueden diferir bastante de las registradas en los controles por el hecho de pertenecer a periodos calendarios distantes. El sesgo originado será contrario a la tendencia en el tiempo de la práctica quirúrgica a estudio. Por ejemplo los efectos protectores de la amigdalectomía, un procedimiento realizado a una edad media baja en controles poblacionales, podrían estar explicados por la tendencia creciente de este tipo de intervenciones en niños de edad escolar durante 1930, como puede verse en Reino Unido [77]. La selección de los controles al final de un estudio de 30 años de duración podría en parte explicar algunas de las asociaciones encontradas para ciertos tipos de cirugía en Australia, (colecistectomía, cirugía de retina, etc), principalmente si hubo una tendencia decreciente para tipos concretos de cirugía entre 1970 y 2000 [48]. Este sesgo puede ser controlado, como en el presente estudio, mediante una selección anual de los controles en cada uno de los años de comienzo clínico de los casos con el apoyo de los registros anuales de población [51]. Por esta razón nuestros resultados deberían estar protegidos del mismo.

5.3.2. Sesgos de clasificación

5.3.2.1. Error de clasificación de casos. Error diagnóstico

El sesgo ocasionado por diagnósticos incorrectos de la ECJ es bastante improbable, excepto en estudios antiguos en los que el diagnóstico de la enfermedad tuviera una menor fiabilidad [43, 44]. En general las tasas de mortalidad por ECJ esporádica son similares en muchos países en los que estos estudios se han llevado a cabo y las tasas parecen ser en gran medida independientes del diagnóstico post-mortem en los casos sospechosos. Esto sugiere que la comprobación de casos de ECJ esporádica ha sido relativamente uniforme en muchos de los países en los que estos estudios han sido realizados [78]. El impacto de los posibles diagnósticos falsamente positivos, como las enfermedades de Alzheimer o cuerpos de Lewy, entre los casos sin confirmación patológica del diagnóstico es con muy poca probabilidad una fuente de sesgo importante [79, 80].

5.3.2.2. Errores de clasificación de exposición

Probablemente la característica metodológica más importante de este estudio es el tratamiento de la medida de la exposición. Ello ha implicado un esfuerzo inhabitual y específico adaptado a la naturaleza de la exposición quirúrgica y la teoría biológica del prión. Este trabajo está apoyado en publicaciones previas [68, 67] cuyos resultados se materializan en la reclasificación de procedimientos quirúrgicos implicados en el análisis por grupos según estructura anatómica del campo quirúrgico y posible reutilización de instrumentos.

Los errores de clasificación de exposición pueden ser compartidos por casos y

controles o ser diferentes. En el primer caso el efecto esperado del sesgo es escasamente impactante en las odds ratios. En el caso de ser diferentes los impactos pueden ser notables [81] y dependen de la naturaleza (dirección) y magnitud del error. Este efecto debe ser considerado a partir de elementos fundamentales en teoría de la medida y además e incluso previamente teniendo en cuenta la reclasificación según etiología. Estos aspectos se abordan en apartados específicos a continuación.

Sesgos relativos a la medida y clasificación de la exposición quirúrgica

Aunque algunas exposiciones invasivas de tipo diagnóstico pueden haber estado relacionadas con las quirúrgicas terapéuticas, la discusión se plantea de forma independientemente del propósito de la cirugía.

Errores en medida de exposición y de frecuencias de exposición

Dada la importancia concedida a la medida de la exposición según dos clasificaciones, es necesario diferenciar en la discusión los elementos específicos de cada clasificación considerando aparte los errores que pueden subyacer al abordaje para ambos tipos, por ejemplo, el papel de los periodos de latencia o la confusión por transfusión de sangre.

Naturaleza de la exposición y su medida en función del curso vital

Los procedimientos quirúrgicos constituyen exposiciones potencialmente repetibles y de efectos acumulables. En consecuencia la exposición acumulada a priones puede ser una función compleja que dependa del número y tipo de procedimientos quirúrgicos y de la duración de los tiempos de vida a riesgo de exposición. La medida de la frecuencia de exposición quirúrgica es problemática cuando los controles no están apareados por edad si las diferencias en las proporciones de personas ex-

puestas son debidas a diferentes tiempos promedios de vida a riesgo de exposición para casos y controles [82]. Este sesgo diferencial, no relacionado con el de recuerdo, puede estar presente incluso en estudios basados en registros. En estos casos el sesgo es en general modesto y no explicaría grandes odds ratios, ya que siempre tendería a la infra estimación del efecto debido a la mayor duración de los tiempos de vida a riesgo de exposición de los controles seleccionados al final del estudio. El presente estudio controla este sesgo mediante la creación de un punto temporal índice cercano al momento de selección de los controles [51, 55]. La corrección se realiza también de forma implícita en estudios con controles apareados por edad y en estudios no apareados mediante la estratificación [52, 76].

El periodo de latencia como característica de la exposición

La razón más importante para considerar latencias es que en epidemiología no es deseable la inclusión en el estudio de aquellas exposiciones que no tan tenido tiempo de actuar para dar lugar a ciertos efectos. Particularmente en el terreno de la causalidad a largo plazo la inclusión de exposiciones ambientales o genéticas patógenas sin tiempo adecuado para su expresión como enfermedad es indeseable, ya que diluye el riesgo existente para la parte de exposición que si ha tenido tiempo de actuar. En nuestro estudio este problema no es relevante cuando es la enfermedad la potencial generadora de cirugía (periodos 4 y 5), pero si en la acontecida en periodos 1-3.

La elección de los puntos temporales que permitieron dividir el historial hospitalario de los sujetos previo al comienzo clínico de síntomas o fecha índice 2 en periodos estaba basada en razones biológicas, como los periodos de incubación de la ECJ iatrogénica, de 1 a 24 años [10, 60–62], el curso rápido de la ECJ iatrogénica [10], inferior a 2 años, y el hecho de que la fecha de comienzo clínico establecida

para los casos es una aproximación ya que la sintomatología podría haber empezado a manifestarse meses antes pero haber pasado inadvertida. Esto último hacía posible que parte de la cirugía acontecida en este año previo a la fecha de comienzo clínico fuera una consecuencia de la propia enfermedad pero de ningún modo el factor causante de la misma.

Esta partición en periodos, aunque fundamentada en características biológicas de la enfermedad, presenta el problema de que no recoge exactamente el patrón que la frecuencia de ciertos procedimientos quirúrgicos presenta en el tiempo al estar operativizada como una variable cualitativa o categórica y corresponder a fenómenos biológicos variables de forma continua, como la susceptibilidad ligada a la edad y el periodo de incubación. Al categorizar el tiempo transcurrido entre la exposición quirúrgica y la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2 se está perdiendo información sobre el patrón con que estos procedimientos quirúrgicos acontecen en el tiempo. Si por ejemplo el límite temporal para el periodo 1 se hubiera fijado en 15 años en lugar de 20 muchos de los procedimientos quirúrgicos que en los análisis realizados habían sido recogidos durante el periodo 2 hubieran pasado a ser recogidos en el periodo 1. Esto lógicamente tendría un impacto directo en las frecuencias de exposición de ciertos tipos de cirugía y por consiguiente en las medidas de asociación correspondientes. Por lo tanto elegir una división en periodos u otra puede hacer que un cierto tipo de cirugía aparezca asociada con la enfermedad.

La figura 5.1 muestra la ocurrencia que retrospectivamente en el tiempo presentan en casos y controles dos tipos de procedimientos quirúrgicos concretos: procedimientos de *cirugía mayor* y procedimientos pertenecientes a alguno de los grupos anatómicos que en el periodo 1 aparecieron asociados con la enfermedad a excepción del corazón y los grandes vasos (pared torácica, aparato digestivo, ginecología, vasos periféricos y sistema linfático). Las curvas que muestran estos dos gráficos

corresponden a la estimación mediante el método de Kaplan-Meier de la función de supervivencia, donde el evento de interés es un alta hospitalaria con uno de los dos tipos de procedimientos quirúrgicos aquí contemplados y el tiempo es el transcurrido desde esa intervención hasta la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2 contemplado en sentido inverso. Además, en ambos gráficos se han marcado con líneas horizontales discontinuas los puntos temporales que delimitan los periodos en que se había dividido el historial hospitalario de los sujetos del estudio. Estas gráficas muestran de forma detallada el patrón que presenta la ocurrencia de un tipo de cirugía concreto de forma retrospectiva en el tiempo. El punto inicial a partir del cual se empieza a medir la aparición de eventos quirúrgicos es la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2.

En los dos gráficos la curva de supervivencia de los controles presenta un comportamiento prácticamente lineal. Esto quiere decir que en los controles la ocurrencia de los dos tipos de cirugía aquí contemplados se produce de forma bastante constante a lo largo del tiempo. Sin embargo para los casos se observa un patrón diferente. En el gráfico de la izquierda, el correspondiente a las altas con algún procedimiento de *cirugía mayor*, se puede ver que hasta aproximadamente la mitad del periodo 3 (entre 1 y 10 años previos al comienzo clínico o fecha índice 2) las curvas de los casos y de los controles son bastante parecidas. Pero a partir de este punto comienza a producirse un distanciamiento de las curvas ocasionado por una desaceleración en la ocurrencia de procedimientos de *cirugía mayor* entre los casos. Este distanciamiento continúa y alcanza su máximo aproximadamente a mediados del periodo 2 (entre 10 y 20 años antes del comienzo clínico o fecha índice 2). A partir de este punto poco a poco la tendencia en los casos vuelve a cambiar y se empieza de nuevo a acelerar la ocurrencia de procedimientos quirúrgicos. Esto conlleva que las curvas vuelvan a acercarse de nuevo hasta el obligado punto de confluencia final. Concretamente

se puede ver que entre los 20 y 25 años la ocurrencia de procedimientos de *cirugía mayor* es claramente mayor en los casos que en los controles. El gráfico de la derecha, el correspondiente a los grupos anatómicos para los cuales se encontró una asociación con la enfermedad durante el periodo 1 (20 años o más antes del comienzo o fecha índice 2), a excepción de la cirugía relativa al corazón y los grandes vasos, muestra un comportamiento similar al observado para la *cirugía mayor* en los casos, aunque algo más marcado. En este caso hay un distanciamiento inicial entre las curvas, ocasionado porque durante los primeros años la ocurrencia de procedimientos quirúrgicos es mayor entre los casos que entre los controles. Esta tendencia se invierte y aproximadamente a mediados del periodo 3 las curvas se cruzan y comienzan a distanciarse de nuevo. A partir de aquí la tendencia en la curva de los casos es bastante parecida a la del gráfico correspondiente a la *cirugía mayor* pero algo más acusada. Hasta mediados o finales del periodo 2 las curvas están bastante distantes, pero a partir de este punto la ocurrencia de cirugía en los casos se acelera, lo que muestra que la ocurrencia de este tipo de procedimientos es más frecuente en la fase final del periodo 2 y durante todo el periodo 1.

De estos gráficos se desprende que si bien la elección de los periodos del estudio pudo no ser la óptima, fue bastante razonable capturando el periodo 1 y el final del 2 la mayor parte de la sobre exposición en casos, (aproximadamente 20 % en casos y 15 % en controles). Durante el periodo 4 y la parte última del 3 aparece de forma más marcada para la curva de cirugía asociada en el periodo 1 una caída acelerada por el exceso de intervenciones en casos. Se podrían haber realizado particiones temporales diferentes, pero probablemente ninguna de ellas sería objetivamente mejor que las otras. En todo caso la elección de los periodos considerada parece estar en consonancia con la tendencia observada para la ocurrencia de los procedimientos quirúrgicos aquí contemplados. Esta tendencia muestra como a finales del periodo 2

y durante todo el periodo 1, así como durante el 4 la frecuencia de cirugía asociada a ECJ con grandes latencias es superior para los casos que para los controles.

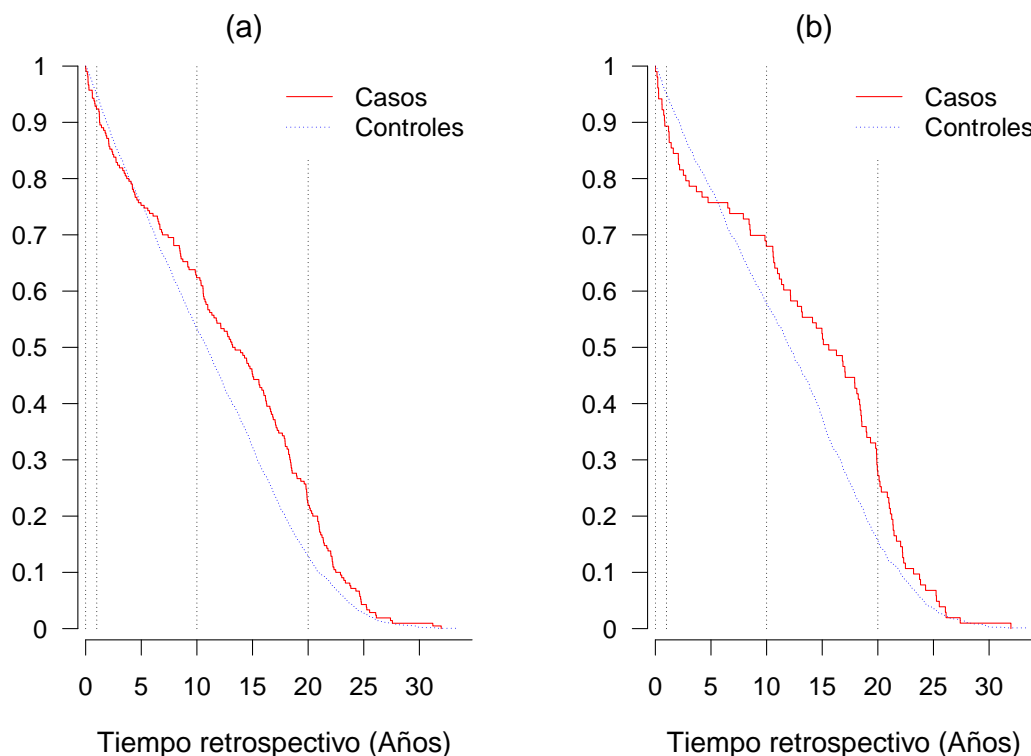


Figura 5.1: Gráficos de Kaplan-Meier con el patrón temporal de las altas hospitalarias registradas en casos y controles antes del comienzo clínico de síntomas o fecha índice 2 y asociadas con tipos concretos de procedimientos quirúrgicos: a) *Cirugía mayor*; b) Grupos anatómicos asociados con la ECJ para latencias de 20 años o más exceptuando el corazón y los grandes vasos.

Impacto de la clasificación etiológica

Otro de los errores relativos a la medida de la exposición quirúrgica en los estudios caso-control sobre cirugía y riesgo de ECJ es el de la mala clasificación de los sujetos en las categorías de exposición debido al uso de clasificaciones de procedimientos quirúrgicos que no son lo suficientemente sensibles para diferenciar entre procedimientos de alto y bajo riesgo. Recientemente un estudio realizado en Reino

Unido [66] mostraba como procedimientos relativos a neurocirugía y cirugía oftalmológica, considerados de alto riesgo para la contaminación del instrumental quirúrgico, finalmente no fueron responsables de la presencia de restos de tejidos contaminados en el instrumental. Esto sugeriría que la clasificación tradicional de procedimientos quirúrgicos, basada en grupos anatómicos, no es lo suficientemente sensible y específica a la hora de diferenciar entre procedimientos de alto y bajo riesgo para la contaminación del instrumental.

Una de las principales fortalezas de este estudio es la utilización de una nueva clasificación de procedimientos quirúrgicos basada en los tejidos contactados por el instrumental, lo que a su vez permite realizar una clasificación de la cirugía en niveles de riesgo hipotético para la transmisión de la ECJ. Esta nueva clasificación podría ayudar a encontrar asociaciones relativas a procedimientos de alto riesgo ocultas por el uso de clasificaciones tradicionales basadas en grupos anatómicos. Concretamente se encontró un riesgo estadísticamente significativo y bastante elevado para los procedimientos en los que había estado implicada la retina o el nervio óptico con una latencia media de 11 años. Esta asociación con cirugía oftalmológica, considerada de alto riesgo, no había sido detectada al utilizar la clasificación por grupos anatómicos. Esto estaría sugiriendo que efectivamente la nueva clasificación etiológica podría ser más sensible que la basada en grupos anatómicos a la hora de encontrar asociaciones con procedimientos quirúrgicos de alto riesgo, como por ejemplo los relativos a la retina y nervio óptico incluidos en la cirugía oftalmológica.

La tabla 5.1 muestra la distribución conjunta de los procedimientos quirúrgicos registrados en los periodos 1 a 3 según tejidos implicados y grupos anatómicos. Esta tabla compara a nivel de procedimientos quirúrgicos el funcionamiento de los dos métodos de clasificación de la cirugía planteados, el tradicional basado en grupos anatómicos y el etiológico basado en los tejidos o estructuras anatómicas implicadas.

Por ejemplo se puede ver que los procedimientos en los que está implicada la retina o el nervio óptico son todos clasificados dentro del grupo anatómico relativo al ojo y estructuras adyacentes. Por lo tanto estos procedimientos son identificados como de alto riesgo por ambos sistemas de clasificación. Sin embargo en relación a los procedimientos en los que está implicado el cerebro, la mayoría son clasificados dentro del grupo anatómico relativo al sistema nervioso, pero una parte (algo menos del 15 %) son considerados como cirugía relativa al oído al aplicar la clasificación por grupos anatómicos. Estos procedimientos, que en realidad son de alto riesgo al estar implicado el cerebro, no estarían siendo considerados como tales al basar su clasificación en grupos anatómicos.

De acuerdo con esta línea de pensamiento sería interesante cuantificar el error por mala clasificación cometido al medir la exposición quirúrgica a procedimientos de alto riesgo utilizando una clasificación de procedimientos quirúrgicos según grupos anatómicos y evaluar el impacto que el uso de la clasificación etiológica podría tener en las medidas de asociación del estudio caso-control (odds ratios). Para ello se procedieron a calcular los índices de sensibilidad y especificidad de la clasificación por grupos anatómicos tomando como gold estándar la clasificación etiológica. El cálculo de estos índices se basó en la medida de la exposición a cirugía un año o más antes del comienzo clínico de la enfermedad o fecha índice 2.

Como ya se describió en el capítulo relativo a material y métodos la medida de la exposición a un tipo concreto de cirugía tomaba tres posibles niveles que vamos a denotar por E_1 , E_2 y E_3 , donde:

- E_1 : expuestos a la cirugía de interés.
- E_2 : expuestos a otros tipos de cirugía distintas a la de interés.
- E_3 : no expuestos a cirugía.

Tabla 5.1: Número y porcentaje de procedimientos registrados en los periodos 1 a 3 para casos y controles, clasificados según tejidos o estructuras contactadas y grupos anatómicos.

Tejido/ estructura	Grupo Anatómico																	
	Nervioso	Endocrino		Ojo	Oído	Dientes		Corazón	Tórax	Mama	Digestivo	Urinario	Ginecología	Obstétrico	Músculo	Vasos P	Piel	
Cerebro	13	86,7			2	13,3												
Médula espinal	6	100																
Retina				46	100													
nervio ópt																		
Ganglios espinales	15	93,8			1	6,3												
Glandula pituitaria			1	33,3											2	66,7		
Dura madre	23	92,0	1	4,0	1	4,0												
Nervios periféricos	39	55,7			1	1,4	2	2,9			8	11,4			19	27,1	1	
Bazo											3	100						
Ganglios linfáticos						1	0,5			34	16,6	141	68,8		2	1,0	27	
Amígdala							35	100										
Timo			1	100														
Placenta													3	100				
Pulmón									1	100								
Hígado											3	100						
Riñón												17	100					
Vasos sanguíneos								134	32,9	1	0,2			1	0,2		257	
Nervio aut. oft.				151	100													
Músculo Peritoneo	31	1,4	55	2,5	13	0,6	23	1,0	16	0,7	22	1,0	21	0,9	44	19,8	415	
Subcutáneo							31	18,9	18	11,0								
Otros					1	0,1	103	6,8	29	1,9	1	0,1	13	0,9	90	59,1	105	

El grupo de no expuestos (E_3) va a ser exactamente el mismo independientemente del método de clasificación de la cirugía utilizado. Esto se debe a que este grupo está constituido por aquellos sujetos que un año o más antes de la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2 no tenían registrado ningún procedimiento quirúrgico. Por esta razón este nivel o categoría no fue tenido en cuenta en el cálculo de los índices de sensibilidad y especificidad. Las dos categorías de exposición en función de las cuales se calcularon los índices de sensibilidad y especificidad fueron E1 y E2, ya que en ellas radicaba la diferencia entre utilizar la clasificación de procedimientos quirúrgicos según grupos anatómicos y utilizar la clasificación etiológica basada en infectividad según tejidos llevada a cabo por el grupo asesor de la OMS y modificada por Rábano et al [68].

Para el cálculo de los índices de sensibilidad y especificidad de un tipo concreto de cirugía se obtuvo la tabla de contingencia con las dos medidas de la exposición quirúrgica (la basada en grupos anatómicos y la basada en los tejidos). Una vez calculados los índices de sensibilidad y especificidad se procedió a evaluar el impacto que teóricamente tendría en la medida de asociación entre la exposición quirúrgica y la ECJ esporádica el utilizar la clasificación etiológica en lugar de la basada en grupos anatómicos. Para ello se aplicaron los principios y fórmulas del análisis de sensibilidad aplicado a datos previamente tabulados [83].

Este análisis se realizó para los procedimientos de neurocirugía y de cirugía oftalmológica registrados durante los periodos 1 a 3, es decir, un año o más antes de la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2. Las figuras 5.2 y 5.3 muestran las tablas de contingencia que cruzan las exposiciones quirúrgicas realizadas en base a los tejidos y a los grupos anatómicos. Debajo de estas tablas se muestran los índices de sensibilidad y especificidad denotados por Se y Sp respectivamente.

		Grupo anatómico		
		E ₁	E ₂	E ₃
Tejido/ estructura	E ₁	10	2	
	E ₂	43	1644	
	E ₃			1527

$$Se = \frac{10}{10+2} = 0.8333 \quad Sp = \frac{1644}{43+1644} = 0.9745$$

Figura 5.2: Índices de sensibilidad y especificidad de la medida de la exposición quirúrgica basada en grupos anatómicos para procedimientos de neurocirugía en referencia a tejidos de alto riesgo como cerebro.

		Grupo anatómico		
		E ₁	E ₂	E ₃
Tejido/ estructura	E ₁	20	0	
	E ₂	72	1607	
	E ₃			1527

$$Se = \frac{20}{20} = 1 \quad Sp = \frac{1607}{72+1607} = 0.9571$$

Figura 5.3: Índices de sensibilidad y especificidad de la medida de la exposición quirúrgica basada en grupos anatómicos para procedimientos de cirugía oftalmológica en referencia a tejidos de alto riesgo como retina y nervio óptico.

Para la neurocirugía la sensibilidad fue de 0,8333, es decir, aproximadamente el 83 % de los sujetos que están expuestos a procedimientos sobre sistema nervioso o de alto riesgo son capturados al utilizar la clasificación de procedimientos quirúrgicos basada en grupos anatómicos. Por otro lado la especificidad fue de 0,9745, por lo que el 97 % de los sujetos que no están expuestos a cirugía de alto riesgo tampoco lo están a procedimientos de neurocirugía. El 3 % son probablemente los escasos procedimientos de alto riesgo sobre tejido nervioso (la mayor parte oftalmológicos).

En el caso de la cirugía oftalmológica, los índices de sensibilidad y especificidad fueron 1 y 0,9571. En este caso la sensibilidad es perfecta y todos los expuestos a cirugía de alto riesgo según tejidos son capturados por la clasificación basada en grupos anatómicos. Sin embargo la especificidad, aunque muy elevada, no es perfecta y aproximadamente el 96 % de los sujetos que no están expuestos a cirugía de alto riesgo tampoco lo están a cirugía oftalmológica según la clasificación por grupos anatómicos.

Las figuras 5.4 y 5.5 muestran dos tablas con las frecuencias de exposición de los casos y los controles no apareados del estudio a cada tipo de cirugía. La tabla de la izquierda muestra las frecuencias de exposición incorrectas, basadas en la clasificación según grupos anatómicos. Debajo de esta tabla se muestra la odds ratio correspondiente a la comparación de las frecuencias de exposición de casos y controles y su respectivo intervalo de confianza al 95 %. La tabla de la derecha muestra las frecuencias de exposición teóricamente correctas, es decir, aquellas frecuencias de exposición que los casos y los controles presentarían hipotéticamente si en lugar de la clasificación por grupos anatómicos se hubiera utilizado la clasificación etiológica. Debajo de esta tabla se muestra la odds ratio que se obtendría a partir de la comparación de estas frecuencias de exposición hipotéticas. En ambos casos la odds ratio es calculada tomando como referencia la categoría de no expuestos (E_3).

	Exposición observada (basada en grupos anatómicos)			Exposición hipotética (basada en tejidos o estructuras)		
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₁	E ₂	E ₃
Casos	2	93	72	0	95	72
Controles	34	1134	1056	5	1163	1056
OR (IC 95%)	0,86 (0,10 – 3,48)			No calculable		

Figura 5.4: Impacto de la clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos en la exposición a procedimientos de neurocirugía y su asociación con la ECJ esporádica.

	Exposición observada (basada en grupos anatómicos)			Exposición hipotética (basada en tejidos o estructuras)		
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₁	E ₂	E ₃
Casos	8	87	72	5	90	72
Controles	63	1105	1056	14	1154	1056
OR (IC 95%)	1,86 (0,74 – 4,01)			5,22 (1,43 – 15,9)		

Figura 5.5: Impacto de la clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos en la exposición a procedimientos de cirugía oftalmológica y su asociación con la ECJ esporádica.

En el caso de la neurocirugía vemos que en base a la clasificación por grupos anatómicos observamos 2 casos y 34 controles expuestos lo que da lugar a una odds ratio de 0,86 no estadísticamente significativa. Al recalcular las frecuencias de exposición en base a los índices de sensibilidad y especificidad obtenemos que, en teoría, si utilizásemos una clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos no se habría observado ningún caso expuesto a tejidos de alto riesgo, presumiblemente sistema nervioso. Por lo tanto en este caso no es posible realizar un cálculo de la odds ratio.

En relación con los procedimientos de cirugía oftalmológica vemos que en base a la clasificación según grupos anatómicos hay 8 casos y 63 controles expuestos. Esto da lugar a una odds ratio de 1,86 estadísticamente no significativa. Al recalcular como se hizo con la neurocirugía las frecuencias de exposición en base a los índices de sensibilidad y especificidad se obtuvieron 5 casos y 14 controles expuestos. Estas serían las frecuencias de exposición a cirugía oftalmológica que cabría esperar si se utilizase la clasificación etiológica de procedimientos quirúrgicos en lugar de la basada en grupos anatómicos. Estas frecuencias de exposición dieron lugar a una odds ratio de 5,22 y estadísticamente significativa. Por lo tanto parece que la clasificación etiológica podría ser más sensible a la hora de detectar una asociación con los procedimientos de cirugía oftalmológica, no pudiendo en este momento y posiblemente por falta de efectivos concluir lo mismo para los procedimientos de neurocirugía.

Los resultados obtenidos para la simulación del impacto que hipotéticamente tendría la utilización de una clasificación etiológica de la cirugía en las medidas de asociación del estudio caso-control son bastante acordes con los resultados observados. Concretamente la cirugía oftalmológica que durante los periodos 1 a 3 permaneció inadvertida al utilizar la clasificación por grupos anatómicos apareció asociada al utilizar la clasificación etiológica [55], al observarse una asociación es-

tadísticamente significativa con los procedimientos en los que el instrumental había contactado la retina o el nervio óptico. Un razonamiento similar podría aplicarse a procedimientos sobre amputaciones que implican acción instrumental sobre tejidos de alto riesgo (nervio periférico).

Sesgo de recuerdo

El sesgo de recuerdo afecta a la medida de la exposición y por ello puede afectar a la medida de frecuencia de exposición quirúrgica si se pierde el dato de toda la ventana de estudio. Este sesgo está presente en la mayoría de los estudios retrospectivos sobre ECJ esporádica por el hecho de que la medida de la exposición quirúrgica está basada en entrevistas personales y esto se debe a múltiples razones: 1) las respuestas a preguntas dependen de la memoria de los informantes; 2) la elección y disponibilidad de los informantes variaba de unos estudios a otros [43, 44, 48, 49]; 3) dado que la precisión del recuerdo puede estar influenciada por el tiempo entre la exposición y el recuerdo [84] un factor podría ser la obtención de información a partir de controles al final de periodos de estudio largos [48]; 4) las respuestas sesgadas pueden ser debidas a los casos si la información es obtenida después del diagnóstico de ECJ ya que los encuestados pueden ser conscientes de las hipótesis que se están estudiando. En el presente estudio este sesgo no es posible debido a que la medida de la exposición quirúrgica está basada en la información proporcionada por los registros hospitalarios, donde la información relativa a los procedimientos quirúrgicos asociados a cada estancia hospitalaria esta codificada.

Asimetría en recogida de datos de casos y controles

El uso del registro de forma indiferenciada para recoger datos de casos y controles en los dos países protege los resultados de una clasificación errónea diferencial de la exposición. A diferencia de la clasificación errónea diferencial que puede producir un

sesgo en cualquier dirección, la clasificación errónea no diferencial produce siempre un sesgo hacia el valor nulo de la medida de efecto o asociación [81], en este caso la odds ratio. De acuerdo con esto la presencia de un error en la clasificación de la exposición en el presente estudio no explicaría los hallazgos encontrados, dado que las odds ratios estimadas serían inferiores a las reales. En todo caso el error de clasificación de la exposición, potencialmente ocasionado por errores en los números de identificación personal o en la codificación de los procedimientos quirúrgicos, debe ser bajo y es muy improbable que afecte a los resultados obtenidos.

5.3.3. Confusión

En epidemiología se define un confusor como aquel factor (exposición, intervención, tratamiento, etc.) que explica o produce toda o parte de la asociación entre la exposición y la enfermedad [85]. Para que un factor sea confusor debe tener tres propiedades: 1) estar asociado con la enfermedad; 2) estar asociado con la exposición; 3) no ser un paso intermedio en la secuencia causal entre la exposición y la enfermedad.

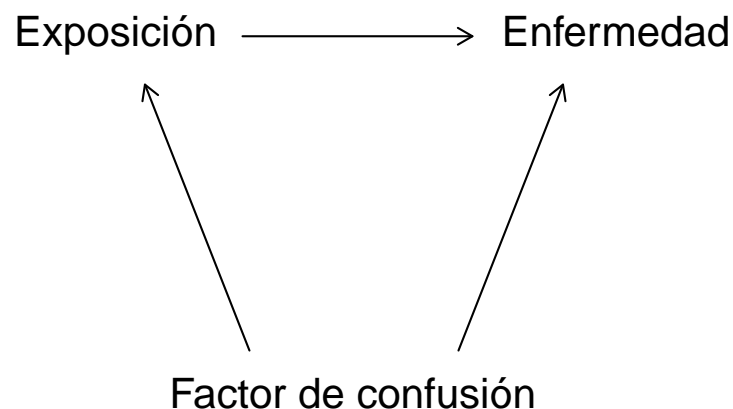


Figura 5.6: Concepto de confusión.

Aunque no está demostrado que la sangre sea un factor de riesgo para la transmisión de la ECJ esporádica, la posibilidad de que así sea [86] hace que uno de los potenciales confusores de la asociación entre cirugía y ECJ sea la transfusión de sangre o de productos derivados de la sangre realizada durante la propia cirugía o en el postoperatorio. En un estudio italiano reciente toda la evidencia de riesgo debido a cirugía fue eliminada al controlar por el efecto de las transfusiones de sangre, lo que sugiere que las transfusiones de sangre explicarían el aparente riesgo debido a la cirugía asociada [76]. Sin embargo las frecuencias de exposición a cirugía mostradas en este estudio son inferiores a las del nuestro. Una posible explicación para esto es que la información sobre las intervenciones quirúrgicas acontecidas en los casos se obtuvo mediante entrevistas a familiares. Esto presenta el problema de que la información así recogida depende de la memoria el entrevistado y probablemente la cirugía que mejor recuerda es aquella más traumática que lleva implicada una mayor pérdida de sangre y por consiguiente una transfusión. De esta forma la medida de la exposición quirúrgica podría estar sesgada hacia procedimientos que llevan implicada una transfusión de sangre. Esto podría explicar que la asociación relativa a la cirugía desapareciese al controlar por la sangre. En nuestro estudio los tipos de cirugía para los cuales se ha encontrado una asociación con la enfermedad, son en general procedimientos que no llevan implicados grandes pérdidas de sangre y por consiguiente la necesidad de realizar transfusiones. De esta forma aunque en el presente estudio no se ha controlado por el posible efecto confusor de la sangre y esto podría suponer una limitación que afectase a la validez de los resultados, creemos que es poco factible que la sangre explique las asociaciones encontradas.

Otro posible factor de confusión estaría constituido por los implantes de dura madre realizados en algunas intervenciones quirúrgicas. Los implantes de duramadre han sido principalmente utilizados en intervenciones de neurocirugía, pero también

podrían, en teoría, haber sido utilizados en otros tipos de intervenciones, como por ejemplo en la cirugía ginecológica para la incontinencia urinaria. En el presente estudio no se ha controlado por este posible factor de confusión. Sin embargo la escasez de diagnósticos de ECJ iatrogénica en Suecia [87] y los cortos periodos de incubación descritos para la ECJ iatrogénica [10] sugerirían que los implantes de duramadre no explicarían los hallazgos encontrados, especialmente aquellos relativos a latencias de 20 años o más.

La asociación encontrada para la cirugía coronaria (corazón y grandes vasos) acontecida durante los 10 años previos al comienzo clínico podría ser el resultado de la confusión originada por factores de riesgo cardiovascular. Se han publicado asociaciones entre cirugía coronaria y enfermedad de Alzheimer para latencias similares que han sido atribuidas al efecto confusor de factores de riesgo vascular [88]. Los factores de riesgo vascular originarían la demencia y también la enfermedad coronaria, lo que a su vez conllevaría una cirugía coronaria. Un fenómeno similar podría ocurrir con la ECJ esporádica, de forma que la asociación con la cirugía coronaria podría ser explicada por factores de riesgo cardiovascular no controlados en el estudio.

5.4. Error aleatorio

Una de las principales limitaciones de este estudio es el error aleatorio presente en algunas de las estimaciones. Determinados tipos de cirugía son poco frecuentes por lo que las estimaciones de las odds ratios están basadas en un número de expuestos muy bajo. Estas bajas frecuencias de exposición conllevan un error aleatorio elevado que se traduce en estimaciones poco precisas con intervalos de confianza muy amplios. Este elevado error en la estimación implica una baja potencia, es decir, poca capacidad para encontrar asociaciones realmente existentes. Esto se ve claramente en

los resultados del estudio, ya que para ciertos tipos de cirugía y latencia se observan odds ratios de una magnitud considerable que sin embargo no son estadísticamente significativas debido la gran amplitud del intervalo de confianza. Por ejemplo, para los procedimientos relativos a la retina se observó una asociación estadísticamente significativa al analizar los tres periodos agrupados. La odds ratio en este caso fue de 5,53 y la proporción controles expuestos fue de tan solo el 0,4 %. Con el número de casos y de controles del estudio y esta proporción de controles expuestos se tendría una potencia aproximada del 70 % para detectar una odds ratio de 5,5. En este caso a pesar de la baja frecuencia de exposición el elevado valor de la odds ratio hace que la potencia no sea especialmente baja. Sin embargo el análisis de este mismo tipo de cirugía durante el periodo 2 mostró una odds ratio mucho mayor (10,7) pero que no resultó estadísticamente significativa. En este caso el porcentaje de controles expuestos fue menor que antes, tan solo el 0,1 %. Con esta frecuencia de exposición el estudio tendría una potencia aproximada del 67 % para detectar una odds ratio de 10,7. A pesar de que la odds ratio es mucho más elevada la frecuencia de exposición tan baja hace que la potencia sea algo inferior. Por lo tanto las bajas frecuencias de exposición que presentan algunos tipos concretos de cirugía reducen mucho la capacidad del estudio para detectar una asociación en caso de que existiese, incluso cuando esta asociación fuese bastante fuerte.

5.5. Comparaciones múltiples

Un problema que frecuentemente se plantea cuando en un estudio se evalúan diversas asociaciones es el de las comparaciones múltiples. El problema de las comparaciones múltiples surge por el hecho de que al evaluar una serie de asociaciones aplicando de forma reiterada una prueba estadística es probable que, aunque nin-

guna de estas asociaciones exista, simplemente por azar algunas aparezcan como estadísticamente significativas. La forma estadística tradicional de abordar este supuesto problema ha sido hacer más rígidas las pruebas estadísticas reduciendo el nivel de significación. El principal problema que conlleva esta solución es que al reducir el nivel de significación, es decir, la probabilidad de error de tipo I, se incrementa de forma sustancial la probabilidad de error de tipo II (falsos negativos), lo que conlleva que asociaciones reales no sean detectadas. Por lo tanto estaríamos reduciendo el número de asociaciones falsamente positivas a costa de aumentar el número de asociaciones falsamente negativas.

En nuestro caso en lugar de medir la significación estadística de las asociaciones el cálculo del intervalo de confianza proporciona una medida de la imprecisión de las mismas. En este caso lo equivalente a reducir el nivel de significación sería aumentar el nivel de confianza proporcionando así intervalos de confianza más amplios. Pero la amplitud del intervalo de confianza ofrece una medida del error de nuestra estimación que está directamente relacionado con la cantidad de información en que dicha estimación está basada. Por lo tanto si se realizara una corrección por comparaciones múltiples y se incrementase la amplitud del intervalo de confianza, dicha amplitud no guardaría relación con la cantidad de información existente en los datos en los que la estimación está basada sino que pasaría a depender del número de estimaciones realizadas. No parece tener demasiado sentido que la amplitud del intervalo de confianza de una determinada estimación, que debería informar sobre la precisión de la misma en base a la cantidad de información de los datos, dependa del hecho de que se hayan realizado otras estimaciones totalmente independientes. En resumen creemos que el problema de comparaciones múltiples, probablemente más justificado cuanto se trate de evaluar una misma hipótesis, y sus métodos de manejo no son susceptibles de traslación a la crítica de las asociaciones halladas [89].

5.6. Interpretación de resultados y cálculo de fracción etiológica

Tras la discusión precedente los resultados del presente estudio parecen ser susceptibles de diferentes interpretaciones simplificadas a partir de su representación en la figura 5.7. Estas asociaciones serían susceptibles de ser agrupadas según las tres interpretaciones más plausibles que se describen a continuación en una serie de puntos.

	Periodo 1 (≥ 20 años)	Periodo 2 (10–19 años)	Periodo 3 (1–10 años)	Periodos 1–3 (≥1 año)	Periodo 4 (<1 año)	Periodo 5 Fase clínica
Grupos anatómicos	– Cirugía general diversa		– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor	– Neurocirugía – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor
Etiológica (Teoría del prion)	– Cirugía relativa a tejidos diversos	– Nervios periféricos – Músculo		– Cirugía de retina		– Cerebro – Dura madre – Peritoneo – Músculo

Figura 5.7: Resumen de asociaciones entre cirugía y ECJ esporádica según clasificación y latencia.

5.6.1. Cirugía fundamentalmente coronaria: confusión

La escasa latencia y la existencia de una asociación similar de cirugía coronaria con enfermedad de Alzheimer en pacientes portadores de alelo APOE epsilon4 [90] podrían sugerir que la asociación de cirugía sobre corazón y grandes vasos (fun-

damentalmente coronaria) con ECJ esporádica sería explicada por confusión condicionalmente a aceptación de un papel de los factores de riesgo vascular en las enfermedades por priones. Esta asociación de factores de riesgo vascular en enfermedad de Alzheimer está bien demostrada y probablemente mediada por factores genéticos relacionados con gen APOE.

El interés en prevención es limitado, pero la coronaria sería una cirugía más frecuente en casos en periodos finales de la vida, lo que daría lugar a un debate sobre reutilización de catéteres que sería un elemento más a considerar como se plantea en el artículo III.

	Periodo 1 (≥ 20 años)	Periodo 2 (10–19 años)	Periodo 3 (1–10 años)	Periodos 1–3 (≥1 año)	Periodo 4 (<1 año)	Periodo 5 Fase clínica
Grupos anatómicos	– Cirugía general diversa		– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor	– Neuro–cirugía – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor
Etiológica (Teoría del prion)	– Cirugía relativa a tejidos diversos	– Nervios periféricos – Músculo		– Cirugía de retina		– Cerebro – Dura madre – Peritoneo – Músculo

Figura 5.8: Cirugía asociada con ECJ presumiblemente debido al efecto confusor originado por factores de riesgo cardiovascular.

5.6.2. Cirugía al final de la vida

La interpretación más plausible de los hallazgos encontrados durante los periodos 4 y 5 relativos a la cirugía gastrointestinal y la cirugía menor es que en ambos casos la cirugía habría podido ser llevada a cabo de forma secundaria a la existencia de

la enfermedad. Los mecanismos intermedios podrían ser distintos, traumatismos o cirugía ocular secundarios a trastornos de la marcha y accidentes o en interacción con cataratas o constituir elementos diagnósticos o terapéuticos (implantación sondas gástricas, etc), según se señala en artículo III segunda parte. Estas asociaciones son de interés de cara a la prevención de su posible transmisión por instrumental reutilizado y constituyen elementos a considerar en guías clínicas.

	Periodo 1 (≥ 20 años)	Periodo 2 (10–19 años)	Período 3 (1–10 años)	Periodos 1–3 (≥ 1 año)	Periodo 4 (<1 año)	Periodo 5 Fase clínica
Grupos anatómicos	– Cirugía general diversa		– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor	– Neuro–cirugía – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor
Etiológica (Teoría del prion)	– Cirugía relativa a tejidos diversos	– Nervios periféricos – Músculo		– Cirugía de retina		– Cerebro – Dura madre – Peritoneo – Músculo

Figura 5.9: Cirugía potencialmente ocasionada por la propia enfermedad.

5.6.3. Cirugía general tras larga latencia o en contacto con sistema nervioso a latencias menores

La coincidencia con aspectos relativos a teoría de invasión y difusión de prion señalada en artículo III (asociaciones halladas en territorios más amplios que las encontradas utilizando una clasificación no etiológica basada en grupos anatómicos) de mayor magnitud con menor latencia asumiendo hallazgos con menos potencia estadística en periodo 1 para ciertos grupos de menor tamaño, inclinaría a pensar que la naturaleza de este grupo de asociaciones es causal para ECJ esporádica.

	Periodo 1 (≥ 20 años)	Periodo 2 (10–19 años)	Periodo 3 (1–10 años)	Periodos 1–3 (≥1 año)	Periodo 4 (<1 año)	Periodo 5 Fase clínica
Grupos anatómicos	– Cirugía general diversa		– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria	– Cirugía coronaria – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor	– Neuro–cirugía – Cirugía gastro intestinal – Cirugía menor
Etiológica (Teoría del prion)	– Cirugía relativa a tejidos diversos	– Nervios periféricos – Músculo		– Cirugía de retina		– Cerebro – Dura madre – Peritoneo – Músculo

Figura 5.10: Cirugía asociada con la ECJ que podría estar actuando como factor causal de la enfermedad.

5.6.4. Aspectos de utilidad en aplicaciones en prevención

Ya se ha señalado previamente el interés de ciertas asociaciones en elaboración de guías en medicina preventiva, entendiendo por ello la actuación sobre pacientes implicados en situaciones clínicas (identificación de situaciones, cuarentena instrumental, deshecho de instrumentos utilizados o descontaminación). No se abordan en esta discusión aspectos relacionados en artículo III en lo referente a la justificación probabilística de ciertas propuestas ni sus implicaciones a la luz de los postulados de la salud pública basada en evidencias científicas. Tampoco se aborda en este momento la complicada lógica y metodología de la prevención primaria que en el terreno de la vECJ considera como tres pilares fundamentales: 1) ampliación del uso único de instrumental por diseño y avances en el terreno; 2) eliminación o minimización de la desubicación involuntaria de algunos de los instrumentos potencialmente contaminados hacia cajas con instrumental utilizado en enfermos sin riesgo especial;

3) introducción de un ciclo general de descontaminación de priones en la línea de lavado y esterilización automatizada en instrumental quirúrgico estándar. En este ultimo aspecto un elemento fundamental es el coste y por lo tanto el interés en evaluar la fracción etiológica y posibles beneficios y efectos secundarios de cualquier intervención.

5.7. Fracción etiológica

En los artículos I y II [51, 55] se planteó la cuestión de la fracción etiológica. Por razones de simplicidad se plantea una discusión sobre la fracción etiológica en dos supuestos, dada la incompleta cobertura del curso vital de los casos por los registros sueco y danés: sin y con presencia de susceptibilidad ligada a la edad a la exposición y en ambos casos periodos de incubación al menos como los detectados en el periodo 1.

5.7.1. Según riesgos descritos

Se asume en este caso que los hallazgos para la *cirugía mayor* encontrados en el periodo 1 sugieren que una parte de los casos esporádicos de ECJ podría tener su origen en intervenciones de *cirugía mayor* acontecidas 20 años o más antes del comienzo de la sintomatología clínica. Si esto fuera así parte de los casos de ECJ esporádica podrían prevenirse tomando las medidas pertinentes en materia de utilización única (deshecho) y/o desinfección automatizada sistemática de todo el instrumental quirúrgico. Con el fin de cuantificar la proporción de casos de ECJ esporádica que podrían haber tenido su origen en intervenciones de *cirugía mayor* en Suecia y Dinamarca se realizó un cálculo la proporción atribuible poblacional (PAp).

En un estudio de casos y controles la PAp tiene la siguiente expresión [91]:

$$PAp = \frac{OR - 1}{OR - 1 + \frac{1}{Pe}}$$

donde:

Pe: proporción de expuestos

OR: Odds ratio

Esta medida depende de la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad, medida a través de la odds ratio, y de la prevalencia o incidencia de la exposición en la población. Como estimación de la proporción de expuestos en la población se toma la proporción de expuestos entre los controles no apareados, que es aproximadamente 0,1 (Tabla 4.2). Asumiendo esta proporción de expuestos en la población y tomando la odds ratio obtenida para *cirugía mayor* a partir de la comparación con controles apareados (2,44), la PAp es 0.13. De esta forma aproximadamente el 13 % de los casos de ECJ esporádica en Suecia y Dinamarca tendrían su origen en intervenciones de *cirugía mayor* llevadas a cabo 20 años o más antes del comienzo clínico de la enfermedad.

La PAp calculada es muy probablemente una infra estimación debido a que los registros de Suecia y Dinamarca comenzaron su funcionamiento a mediados de los 70 y por lo tanto cubren hasta un máximo de aproximadamente 30 años previos al comienzo clínico o la fecha índice 2. Esto conlleva que una parte importante de la cirugía llevada a cabo en los sujetos del estudio 20 años o más antes del comienzo o fecha índice 2 no ha sido recogida y que por lo tanto la proporción de sujetos expuestos a *cirugía mayor* debería ser superior. En el estudio de Ward HJ et al de

2006 [92] se muestra una proporción de expuestos a cirugía de aproximadamente el 60 % para casos de vECJ y controles con edades medias al momento de la entrevista de 26 y 33 años respectivamente. En el presente estudio la edad media de los casos al comienzo clínico y la de los controles a la fecha índice 2 es de 66 años. Este dato unido a que los registros Sueco y Danés cubren un máximo de aproximadamente 30 años previos a la fecha de comienzo clínico o fecha índice 2, implica que, en promedio, la edad más joven a la que el estudio recoge la cirugía de casos y controles está en torno a 30 años. De esta forma la exposición quirúrgica recogida en el artículo de Ward HJ et al correspondería aproximadamente al periodo de la vida de los sujetos que nuestro estudio no recoge. Si utilizamos el dato del 60 % de expuestos y lo añadimos al nuestro del 10 %, tendríamos una proporción de expuestos a cirugía 20 años o más antes de la fecha índice 2 del 70 %. Con este dato la PAp es 0.5, lo que se interpretaría como que el 50 % de los casos esporádicos de ECJ serían debidos a la exposición a intervenciones quirúrgicas.

5.7.2. Según posible susceptibilidad ligada a la edad a la exposición

La edad parece ser un modificador biológico del riesgo para las enfermedades por priones humanas dado que las incidencias de ECJ esporádica y de vECJ varían con la edad. El efecto de la edad al comienzo clínico es tenido en cuenta en muchos estudios, en el diseño mediante el apareamiento, o en el análisis mediante la obtención de medidas de asociación ajustadas por edad. Sin embargo la edad puede tener un efecto complejo en la interpretación de los hallazgos de los estudios caso-control o de cohortes en el caso de que existiese una susceptibilidad a la enfermedad determinada por factores biológicos dependientes de la edad a la exposición. Por ejemplo el riesgo de vECJ atribuido a ingesta de tejidos bovinos afectados por EEB se limita casi exclusivamente a edades de comienzo en la segunda y tercera década de la vida.

El riesgo de ECJ iatrogénica asociado al tratamiento con hormona de crecimiento hipofisaria humana es mayor en grupos de edad de 8 a 10 años [93], lo cual sugiere que la susceptibilidad a la ECJ podría estar influenciada por la edad a la exposición, que en estas cohortes es siempre en edad de crecimiento y menos generalizada que la anterior. Diversos autores han calculado la función de susceptibilidad a una exposición dietética prácticamente existente a todas las edades. La figura 5.11 muestra una estimación de la función de susceptibilidad a vECJ en Reino Unido relacionada con la edad a la exposición [95,94]. En esta figura se muestran también estimaciones del riesgo de ECJ esporádica asociado a cirugía según la edad a la exposición quirúrgica, que han sido realizadas con los datos del presente estudio. Para su cálculo se ha llevado a cabo una estratificación de los individuos expuestos a cirugía 20 años o más antes del comienzo clínico o fecha índice 2 según su edad a la primera intervención. Los resultados sugieren una tendencia bastante coincidente con la estimada para la vECJ, en la que el riesgo de enfermedad asociado a la exposición es mayor cuando dicha exposición acontece en edades jóvenes. Se puede ver que para el grupo de edad más avanzada al comienzo clínico, aquellos con una edad media a la primera intervención de aproximadamente 50 años, las odds ratios obtenidas a partir de la comparación con los dos grupos de controles son sólo algo superiores a 1. Al pasar al siguiente estrato de edad, en el que la edad media a la primera intervención está en torno a los 35 años, se observa un incremento notable en el riesgo de la enfermedad al obtenerse odds ratios algo superiores a 3. Al realizar la estimación en el estrato más joven, donde la edad media a la primera intervención es de aproximadamente 25 años, se observa una divergencia bastante grande entre el resultado obtenido con controles apareados y el obtenido con controles no apareados. La odds ratio estimada con controles apareados es del orden de 7 y se corresponde con la tendencia esperada a la vista de las estimaciones de los otros dos estratos. En cambio con los controles no apareados la odds ratio es ligeramente inferior a la estimada para el

anterior estrato, rompiéndose así la tendencia esperada. Uno de los motivos a los que puede deberse esta discrepancia entre los resultados obtenidos con los dos tipos de controles es la baja precisión de estas estimaciones, debida al escaso número de expuestos en este estrato. Los registros hospitalarios sueco y danés cubren lo ocurrido a edades tan jóvenes únicamente para unos pocos sujetos del estudio. Por lo tanto si la cobertura en estas edades hubiera sido superior probablemente el número de expuestos sería mayor y por lo tanto podrían haberse realizado estimaciones más precisas en este estrato de edad. A pesar de ello las estimaciones obtenidas en los otros dos estratos sugieren la existencia de una tendencia creciente en el riesgo de ECJ, en base a la cual no serían descartables odds ratios intermedias a las aquí descritas del orden de 5 para el grupo de expuestos más jóvenes.

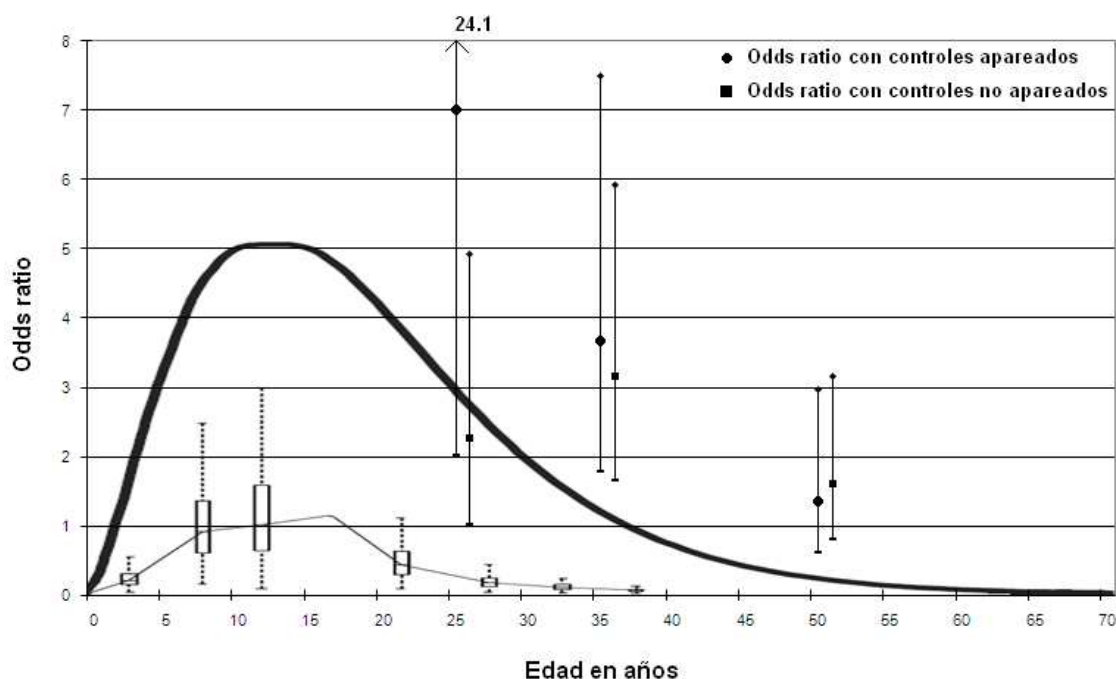


Figura 5.11: Patrones de riesgo en vECJ y ECJ esporádica en relación con la edad a la exposición.

De acuerdo con esto, y dado que la proporción atribuible poblacional está directamente relacionada con la medida de efecto, en este caso la odds ratio, y con la proporción de expuestos en la población, cabe esperar que si los registros Sueco y Danés hubieran cubierto 20 o 30 años más de la vida de los sujetos a estudio, se hubieran recogido las exposiciones quirúrgicas a edades más jóvenes (durante 1940-50). En este caso la PAp podría ser superior por dos razones: 1) la odds ratio correspondiente a la *cirugía mayor* acontecida a 20 años o más del comienzo clínico hubiera sido más elevada según las expectativas de Ghani y Boëlle para vECJ y los resultados más precisos que se hubieran obtenido para ECJ esporádica mostrados tras nuevo cálculo de los datos publicados en el artículo I según edad al comienzo de la sintomatología clínica en la figura 5.11 y 2) la proporción de expuestos a cirugía en edad susceptible hubiera sido mayor, al menos el doble. La figura 5.12 muestra una simulación de la PAp asumiendo diferentes porcentajes de expuestos a *cirugía mayor* en la población tras latencias de 20 años o más en función de la odds ratio. De acuerdo con la figura, un 70 % de expuestos a cirugía con un sobrerriesgo (OR de 4) podría especulativamente generar un 70 % de los casos de ECJ esporádica, sin separar efectos de cirugía y transfusión de sangre asociada a esta.

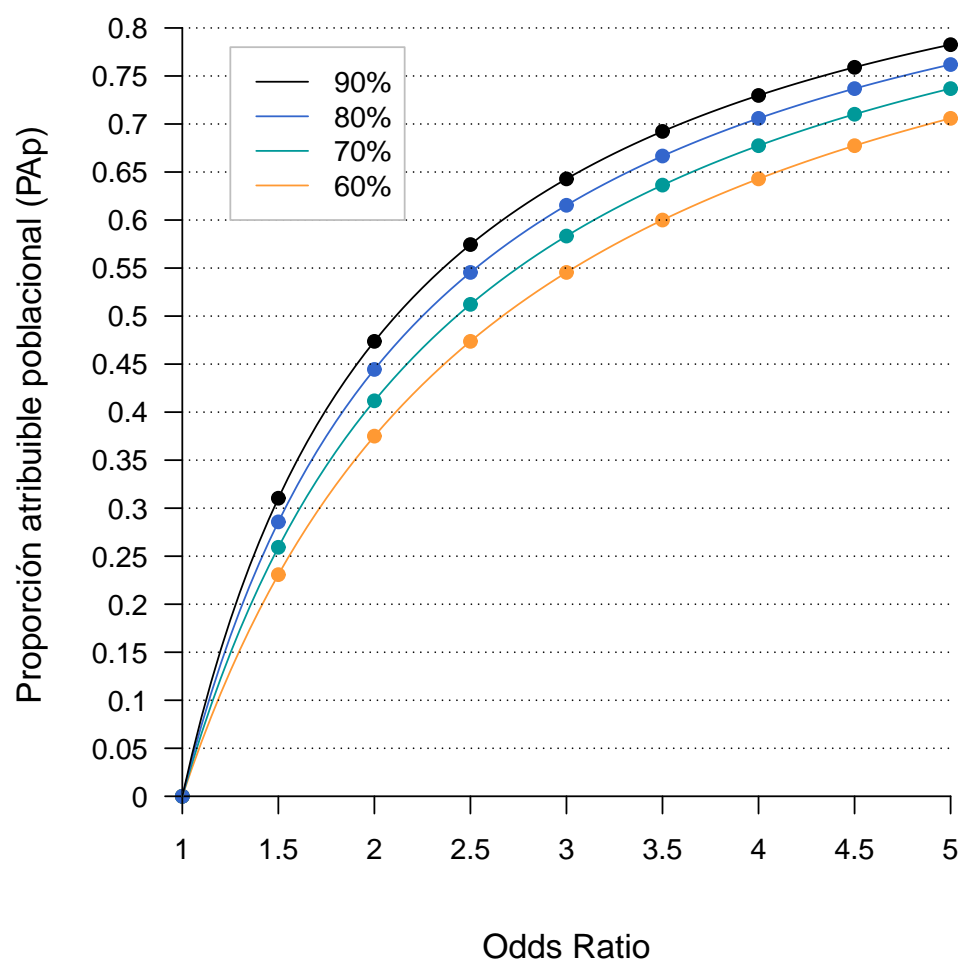


Figura 5.12: Proporción atribuible poblacional para la exposición a *cirugía mayor* tras 20 años o más de latencia.

Capítulo 6

Conclusiones

1. Las asociaciones entre la cirugía y la EJC esporádica en Suecia y Dinamarca al final del siglo pasado parecen ser de diversa naturaleza y difícil interpretación unívoca, dependiendo del tipo de clasificación de procedimientos quirúrgicos empleada, del periodo vital en estudio y de la potencia estadística determinada por la escasa frecuencia observada de ciertos procedimientos.
2. La cirugía general está asociada a la ECJ esporádica tras largos periodos de latencia. Asumiendo una interpretación causal la asociación podría en parte reflejar efectos de transfusión sanguínea asociada a la intervención.
3. La cirugía de retina y la llevada a cabo sobre sistema nervioso periférico podría asociarse a ECJ esporádica con periodos de latencia mas cortos, en analogía a lo que se ha observado en modelos animales.
4. La alta frecuencia de cirugía cardiaca (fundamentalmente coronaria) acontece en la década precedente al comienzo clínico y es de interpretación más difícil, no excluyéndose una relación no causal (confusión).
5. Durante la fase clínica existe un aumento del riesgo quirúrgico, probablemente como consecuencia de las manifestaciones clínicas iniciales o prodrómicas de la enfermedad y del carácter diagnóstico o terapéutico de los procedimientos.

Agradecimientos

A Jesús de Pedro, por darme la oportunidad de participar en este proyecto, por su excelente labor como director de tesis, que ha sido fundamental para la realización de la misma, y sobre todo por lo mucho que me ha aportado tanto profesional como personalmente.

Al Centro Nacional de Epidemiología que en su día me acogió y me permitió trabajar rodeado de grandes profesionales y mejores personas, y muy especialmente a mis viejos compañeros, Javier, Fuencisla y Quique.

A Kåre Mølbak, Henning Laursen, Gerhard Falkenhorst, Åke Siden y Mabel Cruz. Ni que decir tiene que sin ellos este proyecto no se habría podido realizar.

A Alberto Rábano por su impecable e imprescindible labor y a todos aquellos que con sus aportaciones y sugerencias han enriquecido la calidad este trabajo, especialmente a Miguel Calero y Pablo Martínez.

A Grego (Mc Gregor) por su ayuda con el \LaTeX y sobre todo por su amistad.

A Diana por ser tan linduca y hacerme tan feliz.

Y sobre todo a mis padres y a mi hermano, que me han dado todo lo que tengo.

Bibliografia

- [1] Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95:13363–83, 1998.
- [2] Johnson RT and Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*, 339:1994–2004, 1998.
- [3] Mastrianni JA and Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol*, 20:337–52, 2000.
- [4] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216:136–44, 1982.
- [5] Jackson GS and Clarke AR. Mammalian prion proteins. *Curr Opin Struct Biol*, 10:69–74, 2000.
- [6] Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, and Budka H. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol*, 249:1567–82, 2002.
- [7] Majtényi K Kovács GG. Creutzfeldt-jakob disease in hungary. *Folia Neuropathol*, 43:279–85, 2005.
- [8] Zigas V Gajdusek DC. Degenerative disease of the central nervous system in new guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med*, 257:974–8, 1957.

-
- [9] Liberski PP and Gajdusek DC. Kuru: forty years later, a historical note. *Brain Pathol*, 7:555–60, 1997.
- [10] Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, et al. Iatrogenic creutzfeldt-jakob disease at the millennium. *Neurolog*, 55:1075–81, 2000.
- [11] Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of creutzfeldt-jakob disease by surgery. *Lancet*, 1:478–9, 1977.
- [12] Will RG and Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of creutzfeldt-jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:235–8, 1982.
- [13] Diringer H and Braig HR. Infectivity of unconventional viruses in dura mater. *Lancet*, 1:439–40, 1989.
- [14] Parízek J, Mericka P, Husek Z, Suba P, Spacek J, Nemecek S, et al. Detailed evaluation of 2959 allogeneic and xenogeneic dense connective tissue grafts (fascia lata, pericardium, and dura mater) used in the course of 20 years for duraplasty in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 139:827–38, 1997.
- [15] Parízek J, Sercl M, Michl A, Mericka P, Nemecek S, Nemecková J, et al. Posterior fossa duraplasty in children: remarks on surgery and clinical and ct follow-up. *Childs Nerv Syst*, 10:444–9, 1994.
- [16] Thammavaram KV, Benzel EC, and Kesterson L. fascia lata graft as a dural substitute in neurosurgery. *South Med*, 83:634–6, 1990.
- [17] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of creutzfeldt-jakob disease in the uk. *Lancet*, 347:921–5, 1996.
- [18] The national creutzfeldt-jakob disease research surveillance unit (ncjdrsu).

-
- [19] Spencer MD, Knight RS, and Will RG. First hundred cases of variant creutzfeldt-jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ*, 324:1479–82, 2002.
- [20] Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' cjd is caused by the bse agent. *Nature*, 389:498–501, 1997.
- [21] Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, et al. Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96:15137–42, 1999.
- [22] Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol*, 8:499–513, 1998.
- [23] Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdformige erkrankung des zentralen systems. *Z Neurol Psychiat*, 57:1–18, 1920.
- [24] Jakob A. Über eigenartige erkrankungen des central nerven systems mit bemerkenswerten anatomischen befunden. *Z Neurol Psychiat*, 64:147–228, 1921.
- [25] Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, and Castaigne P. The epidemiology of creutzfeldt-jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in france and review of the world literature. *Neurology*, 37:895–904, 1987.
- [26] Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic creutzfeldt-jakob disease. *Lancet*, 355:72, 2000.
- [27] Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of creutzfeldt-jakob disease. *Ann Neurol*, 43:32–40, 1998.
- [28] Guía ecj y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, 2003.
- [29] Review of guidelines for prevention of creutzfeldt-jakob disease transmission in medical settings in eu members states and norway, 2011.

-
- [30] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant creutzfeldt-jakob disease by blood transfusion. *Lancet*, 363:417–21, 2004.
- [31] Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW, Peden AH, Head MW. Preclinical vcjd after blood transfusion in a prnp codon 129 heterozygous patient. *Lancet*, 364:527–9, 2004.
- [32] Hpa 2006 cdr weekly. new case of transfusion-associated variant-cjd health protection agency, london, uk.
- [33] Holada K, Vostal JG, Theisen PW, MacAuley C, Gregori L, and Rohwer RG. Scrapie infectivity in hamster blood is not associated with platelets. *J Virol*, 76:4649–50, 2002.
- [34] Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, et al. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vcjd and gss strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion*, 43:1687–94, 2003.
- [35] Farrugia A, Ironside JW, and Giangrande P. Variant creutzfeldt-jakob disease transmission by plasma products: assessing and communicating risk in an era of scientific uncertainty. *Vox Sang*, 89:186–92, 2005.
- [36] Dolan G. Clinical implications of emerging pathogens in haemophilia: the variant creutzfeldt-jakob disease experience. *Haemophilia*, 12:16–20, 2006.
- [37] Ironside JW. Variant creutzfeldt-jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia*, 12:26–8, 2006.
- [38] Infection control of cjd, vcjd and other human prion diseases in healthcare and community settings, 2011.
- [39] Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, una visión desde la salud pública, 2008.

-
- [40] Will RG and Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of creutzfeldt-jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:235–8, 1982.
- [41] Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the national institutes of health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neuro*, 35:513–29, 1994.
- [42] Weissmann C, Enari M, Klöhn PC, Rossi D, and Flechsig E. Transmission of prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99:16378–83, 2002.
- [43] Kondo K and Kuroiwa Y. A case control study of creutzfeldt-jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol*, 11:377–81, 1982.
- [44] Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, and Gajdusek DC. Creutzfeldt-jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology*, 35:1483–6, 1985.
- [45] Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, and Matthews WB. Creutzfeldt-jakob disease in england and wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg*, 51:1113–9, 1988.
- [46] van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens, et al. Case-control study of risk factors of creutzfeldt-jakob disease in europe during 1993-95. european union (eu) collaborative study group of creutzfeldt-jakob disease (cjd). *Lancet*, 351:1081–5, 1998.
- [47] Zerr, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M, et al. European surveillance on creutzfeldt-jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol*, 53:747–54, 2000.
- [48] Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, and Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic creutzfeldt-jakob disease: a case-control study. *Lancet*, 353:693–7, 1999.

- [49] Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr, et al. Sporadic creutzfeldt-jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology*, 59:543–8, 2002.
- [50] Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, et al. Risk factors for sporadic creutzfeldt-jakob disease. *Ann Neurol*, 63:347–54, 2008.
- [51] Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Cruz M, Mølbak K, Laursen H, et al. Surgery and risk of sporadic creutzfeldt-jakob disease in denmark and sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology*, 31:229–40, 2008.
- [52] Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, et al. A case-control study of sporadic creutzfeldt-jakob disease in switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased cjd incidence in the years 2001-2004. *BMC Public Health*, 9:18, 2009.
- [53] Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, et al. Medical procedures and risk for sporadic creutzfeldt-jakob disease, japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis*, 15:265–71, 2009.
- [54] S-Juan P, Ward HJ, De Silva R, Knight RS, and Will RG. Ophthalmic surgery and creutzfeldt-jakob disease. *Br J Ophthalmol*, 88:446–9, 2004.
- [55] de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic creutzfeldt-jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82:204–12, 2011.
- [56] Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al. Risk factors for creutzfeldt-jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology*, 46:1287–91, 1996.

- [57] de Pedro-Cuesta J, Ruiz-Tovar M, Ward H, Smith A, Alonso-Verduras C, Pocchiari M, et al. Sensivity to biases of case-control studies on medical procedures, particularly surgery and blood transfusion, and risk of creutzfeldt-jakob disease. *Neuroepidemiology* (en prensa, aceptado el 27 de abril 2012).
- [58] Ruiz-Tovar M, de Pedro-Cuesta J, Smith A, Alonso C, Calero M, Pocchiari M, et al. Review of guidelines for prevention of creutzfeldt-jakob disease transmission in medical settings in eu member states and norway. Stockholm: ECDC technical report 2011 2011 June [cited 2011 Jun 21];Available from: URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106> TER Review of guidelines for prevention of
- [59] Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of eeg and csf 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of creutzfeldt-jakob disease. *Neurology*, 55:811–5, 2000.
- [60] Simpson DA, Masters CL, Ohlrich G, Purdie G, Stuart G, and Tannenbergs AE. Iatrogenic creutzfeldt-jakob disease and its neurosurgical implications. *J Clin Neurosci*, 3:118–23, 1996.
- [61] Huillard d’Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, Billette de Villemeur T, Brandel JP, Deslys JP, et al. Incubation period of creutzfeldt-jakob disease in human growth hormone recipients in france. *Neurology*, 12:1197–201, 1999.
- [62] Croes EA, Roks G, Jansen GH, Nijssen PC, and van Duijn CM. Creutzfeldt-jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone. *Psychiatry*, 72:792–3, 2002.
- [63] Klassifikation av operationer, 6:e upplagan. socialstyrelsen. stockholm, nordskots, 1993.
- [64] Operationer og behandlings-klassifikation, 3 udgave. sundhedsstyrelsen. copenhagen, munksgaard, 1998.

- [65] Nordic medico-statistical committee: Nomesco classification of surgical procedures. copenhagen, notex, 2003.
- [66] Cjd uk incidents panel. management of posible exposure to cjd through medical procedures: a consultation paper. pages 11–27, 2001.
- [67] de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Rábano A, Cruz M, Laursen H, Mølbak K, et al. Classification of surgical procedures for epidemiologic assessment of sporadic creutzfeldt-jakob disease transmission by surgery. *Eur J Epidemiol*, 21:595–604, 2006.
- [68] Rábano A, de Pedro-Cuesta J, Mølbak K, Siden A, Calero M, and Laursen H. Tissue classification for the epidemiological assessment of surgical transmission of sporadic creutzfeldt-jakob disease. a proposal on hypothetical risk levels. *BMC Public Health*, 5:9, 2005.
- [69] Gravenor MB, Stallard N, Curnow R, and McLean AR. Repeated challenge with prion disease: the risk of infection and impact on incubation period. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:10960–5, 2003.
- [70] Wells GA, Spiropoulos J, Hawkins SA, and Ryder SJ. Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle. *Vet Rec*, 26:401–7, 2005.
- [71] Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, Bishop MT, Hart P, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vcjd. *Lancet Neurol*, 5:393–8, 2006.
- [72] Houston F, McCutcheon S, Goldmann W, Chong A, Foster J, Sisó S, et al. Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep. *Blood*, 112:4739–45, 2008.

-
- [73] Rothman KJ. Validity in epidemiologic studies. In *Modern Epidemiology*, pages 134–6. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [74] Esmonde TF, Will RG, Slattery JM, Knight R, Harries-Jones R, de Silva R, et al. Creutzfeldt-jakob disease and blood transfusion. *Lancet*, 341:205–7, 1993.
- [75] Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. case-control study of creutzfeldt-jakob disease in japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *A. J Epidemiol*, 10:399–402, 2000.
- [76] Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, and Pocchiari M. Transmission of sporadic creutzfeldt-jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion*, 51:1556–66, 2011.
- [77] Glover JA. The incidence of tonsillectomy in school children. 1938. *Int J Epidemiol*, 37:9–19, 2008.
- [78] Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from creutzfeldt-jakob disease and related disorders in europe, australia, and canada. *Neurology*, 64:1586–91, 2005.
- [79] Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol*, 66:201–7, 2009.
- [80] Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, and Zerr I. Rapidly progressive alzheimer disease. *Arch Neurol*, 68:1124–30, 2011.
- [81] Rothman KJ. Validity in epidemiologic studies. In *Modern Epidemiology*, pages 137–9. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [82] Rothman KJ. Case-control studies. In *Modern Epidemiology*, pages 111–27. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [83] Greenland S. Bias analysis. In *Modern Epidemiology*, pages 352–61. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

-
- [84] Klemetti A and Saxén L. Prospective versus retrospective approach in the search for environmental causes of malformations. *Am J Public Health Nations Health*, 57:2071–5, 1967.
- [85] Greenland S. Measures of effect and measures fo association. In *Modern Epidemiology*, page 58. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [86] Brown P. Creutzfeldt-jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia*, 13:33–40, 2007.
- [87] Lundberg PO. Creutzfeldt-jakob disease in sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65:836–41, 1998.
- [88] Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, and Rocca WA. Coronary artery bypass grafting is not a risk factor for dementia or alzheimer disease. *Neurology*, 65:986–90, 2005.
- [89] Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1:43–6, 1990.
- [90] Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, Schmeidler J, Grossman HT, Fallon JT, et al. Coronary artery disease is associated with alzheimer disease neuropathology in apoe4 carriers. *Neurology*, 66:1399–404, 2006.
- [91] Greenland S. Applications of stratified analysis methods. In *Modern Epidemiology*, pages 295–7. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [92] Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S, et al. Risk factors for variant creutzfeldt-jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol*, 59:111–20, 2006.
- [93] Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Jones ME, and Preece MA. Creutzfeldt-jakob disease in united kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology*, 61:783–91, 2003.

-
- [94] Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, and Anderson RM. Updated projections of future vcd deaths in the uk. *BMC Infect Dis*, 3:4, 2003.
- [95] Boëlle PY, Cesbron JY, and Valleron AJ. Epidemiological evidence of higher susceptibility to vcd in the young. *BMC Infect Dis*, 4:26, 2004.

Apéndice A

Artículos.

Surgery and Risk of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in Denmark and Sweden: Registry-Based Case-Control Studies

Ignacio Mahillo-Fernandez^a Jesús de Pedro-Cuesta^a María José Bleda^a
Mabel Cruz^b Kåre Mølbak^c Henning Laursen^d Gerhard Falkenhorst^c
Pablo Martínez-Martín^a Åke Siden^b
on behalf of the EUROSURGYCJD Research Group

^aDepartment of Applied Epidemiology, National Center for Epidemiology, and Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain; ^bDepartment of Clinical Neurosciences, Neurology Division, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ^cDepartment of Epidemiology, Statens Serum Institute, and ^dNeuropathology Laboratory, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Key Words

Creutzfeldt-Jakob disease, case-control studies ·
Creutzfeldt-Jakob disease, risk assessment · Denmark,
prion diseases · Sweden, prion diseases

Abstract

Background: Epidemiologic evidence of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) remains controversial. **Methods:** From Danish and Swedish registries we selected 167 definite and probable sCJD cases (with onset between 1987 and 2003) and 3,059 controls (835 age-, sex-, and residence-matched, and 2,224 unmatched). Independent of case/control status, surgical histories were obtained from National Hospital Discharge Registries. Surgical procedures were categorized by body system group and lag time to onset of sCJD. Exposure frequencies were compared using logistic regression. **Results:** A history of any major surgery, conducted ≥ 20 years before sCJD onset, was more common in cases than both matched (OR = 2.44, 95% CI =

1.46–4.07) and unmatched controls (OR = 2.25, 95% CI = 1.48–3.44). This observation was corroborated by a linear increase in risk per surgical discharge (OR = 1.57, 95% CI = 1.13–2.18; OR = 1.50, 95% CI = 1.18–1.91). Surgery of various body systems, including peripheral vessels, digestive system and spleen, and female genital organs, was significantly associated with increased sCJD risk. **Conclusions:** A variety of major surgical procedures constitute a risk factor for sCJD following an incubation period of many years. A considerable number of sCJD cases may originate from health care-related accidental transmission.

Copyright © 2008 S. Karger AG, Basel

EUROSURGYCJD group members: Danish team: Gerhard Falkenhorst, Henning Laursen and Kåre Mølbak; Finnish team: Jussi Kovanen; Swedish team: Mabel Cruz and Åke Siden; Spanish team: Javier Almazán, María J. Bleda, Miguel Calero, Ignacio Mahillo Fernandez, Pablo Martínez Martín, Jesús de Pedro Cuesta (coordinator) and Alberto Rábano.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2008 S. Karger AG, Basel
0251-5350/08/0314-0229\$24.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/med

Jesús de Pedro Cuesta
Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III
Calle Sinesio Delgado 6, Pabellón 12
ES-28029 Madrid (Spain)
Tel. +34 91 8222 650, Fax +34 91 3877 815, E-Mail jpedro@isciii.es

Introduction

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare, fatal neurodegenerative disease with deposition of a pathologic isoform (termed PrP^{Sc}) of the normal cellular prion protein (PrP^C). CJD exists in various forms, namely, inherited, caused by mutations in the gene encoding PrP^C, acquired (variant and iatrogenic), and sporadic. Most cases are classified as sporadic (sCJD), the etiology of which remains unknown [1]. A history of neurosurgery can be a risk factor for CJD. In addition, CJD might be transmitted during other major surgical interventions by infectious PrP^{Sc} surface-bound to reused instruments, despite repeated cleaning and sterilization [2].

Seven case-control studies [3–10] and one meta-analysis [11] investigated surgical history as a risk factor for sCJD with partially inconsistent results. Several of these epidemiologic studies had important limitations, due to potentially underlying case selection and/or recall bias [3–10], or bias conferred by the use of clinical controls [3–6], surrogate informants solely for cases [3, 4, 7, 9] and different time intervals for operations [7, 9]. Hence, there is a clear call for studies that can overcome these limitations [10]. This need has been underscored by additional evidence of blood-related iatrogenic transmission of variant CJD (vCJD) [12–15], a human transmissible encephalopathy with a considerable accumulation of PrP^{Sc} in lymphoreticular tissues [16], and by evidence from experimental models demonstrating a significant probability of successful transmission among animals exposed to infective tissue by different, surgically relevant routes [17, 18]. Experimental work suggests that lower inocula of prion protein correlate with a long incubation period [19], which may indicate that the sCJD incubation period from the time of surgery may be long.

The aim of this registry-based case-control study was to identify associations between history of surgery and risk of sCJD in the national populations of Denmark (approx. 5 million) and Sweden (approx. 9 million). For both cases and controls, information on surgical history was retrieved from national hospital discharge registries, thereby ensuring an unbiased ascertainment of exposures.

Methods

The study was designed as a case-control study with two control groups: one matched and the other unmatched. We selected two control groups in order to improve the reproducibility of the study, the robustness, and allow for comparison with previous

published work which included both matched and unmatched reference groups. The base study population was the resident population of Sweden in 1987–2002 and Denmark in 1994–2003, aged 40 years and over. Both countries maintain continuously updated centralized population registries.

Case Selection

A case was defined as a person from the base study population who fulfilled the established EURO-CJD diagnostic criteria for sCJD [20]. Potential cases, 212 Swedish and 78 Danish, were identified from three sources: National Hospital Discharge and Cause-of-Death registers, with diagnoses at discharge or death coded as 046.1 or 331.5 according to the 9th revision of the International Classification of Diseases (ICD-9) or A81.0 as per ICD-10 in Sweden, and A81.0 or F021 as per ICD-10 in Denmark; the third source was the mandatory notification system for suspected CJD cases, introduced in both countries in 1997. Diagnosis of probable or definite sCJD, and the date of clinical onset and death were validated for each potential case. To this end, CJD surveillance personnel and board-certified neurologists (including the authors G.F., H.L., K.M., M.C., and Å.S.) used information from case notifications, medical records, death records, and autopsy reports. All validated probable and definite sCJD cases, with onset in the study period, were included. The vital status of cases was verified in 2003 using national population registries and direct contact.

Control Selection

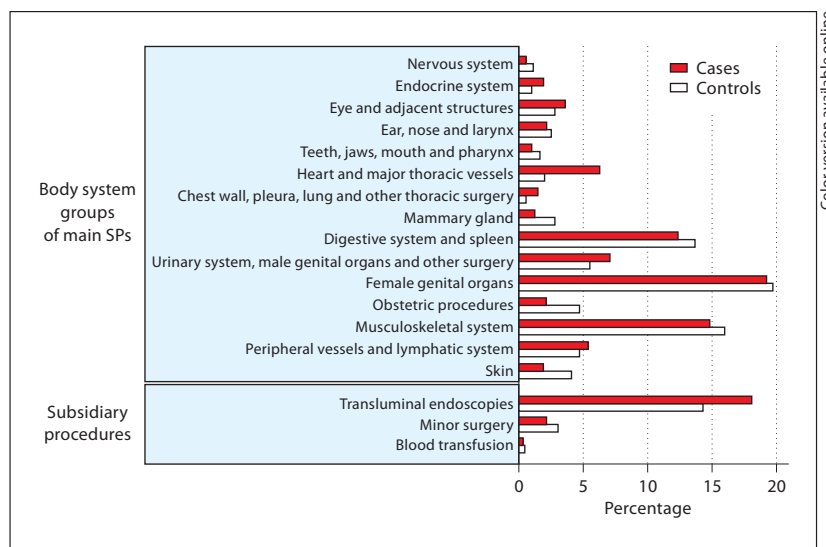
Controls were randomly sampled from national population registries. Five matched controls (MCs) per case were sampled, matched by sex, year and month of birth, and municipality of residence on December 31 of the case's year of death. For 3 cases who were not found registered as dead, the year of the latest hospital discharge was used instead. Unmatched controls (UMCs) were sampled from the resident general population aged ≥ 40 years at a rate of 20 per million in Sweden and 30 per million in Denmark. This sampling procedure was repeated for each year in which cases from the respective country were recruited.

Exposure Ascertainment

For cases and controls alike, data on past hospital discharges [diagnoses, surgical procedures (SPs) and dates of admission and discharge] were obtained from the National Hospital Discharge Registers in Sweden and Denmark by the authors Å.S. and K.M. Personal identifiers and case status indication were removed before the authors J.P.C. and I.M. analyzed the data with respect to exposure to SPs. Reported SP codes were identified and categorized according to Swedish, Danish and Nordic (NOMESCO-NCSP) classifications of SPs [21–23]. Codes describing procedures that were not properly surgical, such as delivery, and nonspecific codes, e.g. 'investigative procedures connected with surgery', were omitted from further analysis.

The remaining SPs were categorized into two major groups: 'main surgical procedures' and 'subsidiary procedures'. Main SPs were further subdivided into 15 body system groups (fig. 1) as defined in the 1.7 edition of NOMESCO-NCSP (http://www.nordclass.uu.se/verksam/Ncsp1_7.pdf). 'Subsidiary procedures' is a heterogeneous category that includes minor surgery (punctures, needle aspiration or biopsy, superficial incision), other nonsurgical, potentially invasive procedures, such as transluminal endoscopies (with or without biopsy), and blood transfusion.

Fig. 1. Percentage distribution of 5,990 codes (regardless of repetition) for SPs and blood transfusion, 341 for cases and 5,649 for controls, associated with registered discharges predating operational date of clinical onset or ID-2 by ≥ 1 year (time windows 1–3).



Definition of Time Windows of Exposure

We defined a priori five time windows of exposure [24], based on biologic knowledge, clinical management, and study size (fig. 2). For cases and their MCs, index date 1 (ID-1) is the date of the cases' death (or the last hospital discharge if a patient was still alive at the date of time window definition – 2 cases only). Index date 2 (ID-2) is the operational date of the cases' symptom onset. For UMCs, ID-1 was defined as December 31 of the year from which the UMCs originated, and ID-2 as ID-1 minus 159 days (until 1996) or 151 days (after 1996). These periods are the observed mean disease durations from onset to death in cases until and after 1996. We decided to calculate them separately, because we expected that CJD with a short duration, i.e. among the elderly, would be better diagnosed after the first report of vCJD in 1996 due to a higher awareness of clinicians.

The earliest limit of individuals' time window 1 was open-ended. It corresponded to early national discharge registry coverage, which was fairly comprehensive in Denmark in 1974 and had been progressive in Sweden since 1973, reaching 78% of the somatic care hospital population by 1977 (www.sos.se/epc; www.scb.se/databaser). The earliest-in-life registered surgical discharge of a case occurred at age 23 in 1979.

Statistical Analysis

An individual was classified as exposed to a specific category of surgery or procedure in a specific time window, when at least one discharge associated with at least one code of such surgery or procedure had taken place at a date within the limits of the designated time window; surgical history in other windows was disregarded. In core analyses, only individuals who underwent no kind of main surgical or subsidiary procedure during the window under study were considered unexposed. The independent effect of main surgical and subsidiary procedures was quantified in complementary analyses by including the two exposure variables in

the same regression model. Multiple exposures were defined by the number of surgical discharges.

Conditional logistic regression was used for comparisons with MCs, and logistic regression with adjustment for age, sex, and country of residence at ID-1 for comparisons with UMCs. Only exposures during time windows 1–3, i.e., predating ID-2 by ≥ 1 year, were considered relevant for the present study and included in the analyses.

The study was notified to the Danish Data Protection Agency (record No. 2003-41-3104) and approved by the Karolinska Institute's Ethics Committee (South; report No. 452/02).

Results

In total, 167 sCJD cases (113 definite and 54 probable), 835 MCs and 2,224 UMCs were included in the study (table 1). Recorded mean and median disease duration were 154 and 92 days (range: 3–963), with 2 Swedish and 1 Danish probable sCJD cases being alive at the end of case finding. Mean and median ages at clinical onset or ID-2 were 67 and 68 years (range: 40–88) for cases and MCs, and 60 and 58 years (range: 40–99) for UMCs. The annual number of cases was higher in Sweden than in Denmark (which has a smaller population). Due to the sampling procedures, the annual number of UMCs was similar for both countries (table 1). Time at risk of surgery covered by each window was the same in cases and controls by design. Duration of registered domestic residence in Sweden from January 1, 1969 to clinical onset or

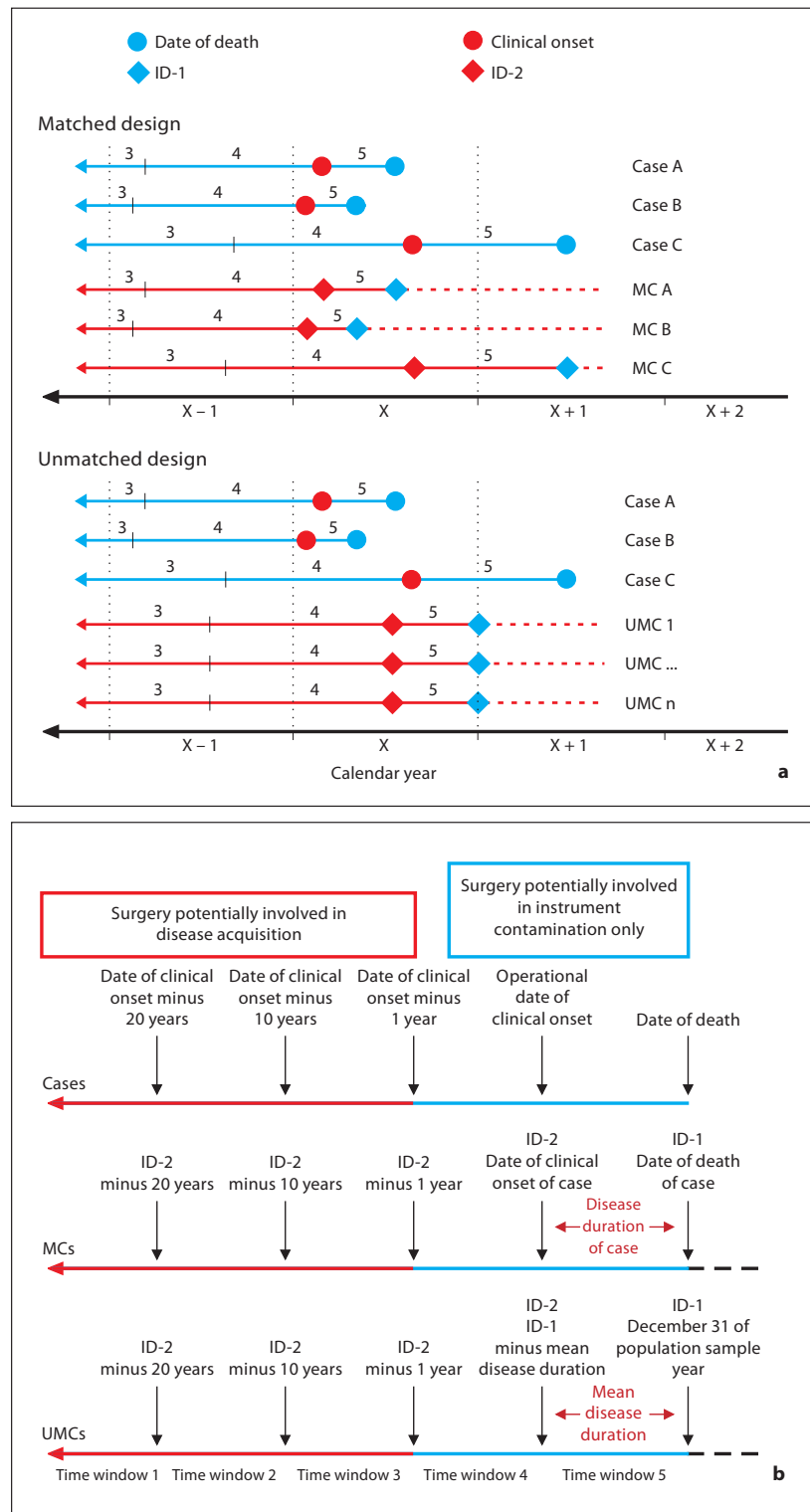


Fig. 2. Schematic illustration of the study design and methodologic details. **a** Annual (calendar year X) national study population with: (1) selected illustrative cases; (2) MCs, and (3) UMCs. **b** Time windows included in the present study were those covering surgical history >1 year prior to clinical onset/ID-2, namely, windows 1, 2 and 3.

Table 1. Cases and controls included in the study

Population study year or year of clinical onset	sCJD cases					Controls		
	all	definite/ probable	male/ female	Swedish/ Danish	average age at clinical onset years	matched	unmatched	
							all	Swedish/Danish
1987	3	1/2	3/0	3/0	59	15	79	79/0
1988	4	2/2	2/2	4/0	68	20	80	80/0
1989	6	2/4	4/2	6/0	67	30	80	80/0
1990	6	4/2	5/1	6/0	59	30	81	81/0
1991	3	1/2	2/1	3/0	61	15	82	82/0
1992	4	3/1	2/2	4/0	66	20	83	83/0
1993	6	4/2	1/5	6/0	70	30	83	83/0
1994	13	5/8	6/7	9/4	70	65	179	84/95
1995	8	4/4	5/3	7/1	70	40	171	84/87
1996	7	4/3	1/6	2/5	68	35	172	85/87
1997	19	17/2	7/12	11/8	63	95	172	85/87
1998	16	12/4	7/9	11/5	68	80	178	86/92
1999	17	13/4	10/7	11/6	66	85	176	86/90
2000	14	12/2	4/10	10/4	69	70	172	87/85
2001	17	12/5	9/8	11/6	68	85	180	87/93
2002	14	12/2	6/8	4/10	65	70	183	88/95
2003	10	5/5	4/6	0/10	68	50	73	0/73
All	167	113/54	78/89	108/59	67	835	2,224	1,340/884

Surveillance diagnostic criteria for definite or probable sCJD were used. Definite cases were neuropathologically/immunochemically confirmed. Probable sCJD cases fulfilled reported clinical criteria (rapidly progressive dementia and specific symptoms) and laboratory criteria (typical EEG, or duration <2 years + positive 14-3-3 protein test in cerebrospinal fluid), <http://www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm>. One probable sCJD case was excluded from the study due to unclear onset date within the limits of the study period.

ID-2 accounted for 100, 99, and 96% of lifetime during that period for cases, MCs, and UMCs, respectively. The combined surgical experience of cases and controls corresponded to 1,445 distinct SP codes related to 3,876 hospital discharges during time windows 1–3 (fig. 1).

In the time window ≥ 20 years prior to CJD onset/ID-2, cases had an increased risk of major surgery compared to both MCs [odds ratio (OR) = 2.44, 95% confidence interval (CI) = 1.46–4.07], and UMCs (OR = 2.25, 95% CI = 1.48–3.44) (table 2). There was a significant dose-response effect with a linear increase per surgical discharge (OR = 1.57, 95% CI = 1.13–2.18). There was also a tendency towards increased risk of major surgery in time window 2 (10–19 years prior to disease onset), but no indication of excess risk in window 3 (1–9 years prior to disease onset) (table 2).

We conducted subgroup analyses by country, study period, gender, age of onset, and case classification (table 3). A statistically significant excess risk for main SPs carried out at least 20 years before onset of sCJD was pres-

ent in most of these analyses, and the point estimates remained stable.

Table 4 shows results for major surgery of specific body systems, as well as statistically significant findings for procedures carried out in other time windows. The number of procedures performed in window 1 varied substantially between groups. Statistically significant excess risk, sometimes based on sparse data, was registered for gastrointestinal surgery, gynecologic surgery (compared with UMCs only), surgery of peripheral vessels and lymphatic system, and thorax surgery. The most frequent SPs undergone by cases, for which excess risk was observed, were distributed as follows: of 14 gastrointestinal procedures, 3 were appendectomy, 3 explorative laparotomy, and 2 hemorrhoidectomy; of 26 gynecologic procedures, 10 were uterus curettage and 9 were cervix conization, excision or curettage; all 6 vascular procedures were varicose vein surgery. In addition, in comparison with UMCs, we observed an excess number of operations on heart and major thoracic vessels in cases, predating clin-

Table 2. Associations for main surgical and subsidiary procedures for specific periods predating onset or ID-2

Time window	Surgery under study	Subject	Unexposed ¹ , n	Surgery under study		Other surgery ² , n
				n	OR	
Time window 1 (≥20 years)	main surgical procedures	case	134 (80.2)	32 (19.2)		1 (0.6)
		MC	745 (89.2)	89 (10.7)	2.44 (1.46–4.07) ³	1 (0.1)
		UMC	1,985 (89.3)	230 (10.3)	2.25 (1.48–3.44) ⁴	9 (0.4)
	subsidiary procedures	case	134 (80.2)	3 (1.8)		30 (18.0)
		MC	745 (89.2)	13 (1.6)	1.64 (0.43–6.42)	77 (9.2)
		UMC	1,985 (89.3)	34 (1.5)	1.25 (0.36–4.36)	205 (9.2)
Time window 2 (10–19 years)	main surgical procedures	case	110 (65.9)	57 (34.1)		0 (0.0)
		MC	603 (72.2)	223 (26.7)	1.44 (1.01–2.04)	9 (1.1)
		UMC	1,569 (70.5)	623 (28.0)	1.40 (0.99–1.98)	32 (1.4)
	subsidiary procedures	case	110 (65.9)	11 (6.6)		46 (27.5)
		MC	603 (72.2)	50 (6.0)	1.24 (0.64–2.38)	182 (21.8)
		UMC	1,569 (70.5)	148 (6.7)	1.11 (0.57–2.17)	507 (22.8)
Time window 3 (1–9 years)	main surgical procedures	case	116 (69.5)	46 (27.5)		5 (3.0)
		MC	565 (67.7)	245 (29.3)	0.92 (0.62–1.34)	25 (3.0)
		UMC	1,526 (68.6)	645 (29.0)	0.83 (0.58–1.18)	53 (2.4)
	subsidiary procedures	case	116 (69.5)	13 (7.8)		38 (22.8)
		MC	565 (67.7)	70 (8.4)	0.90 (0.48–1.70)	200 (24.0)
		UMC	1,526 (68.6)	177 (8.0)	0.88 (0.48–1.64)	521 (23.4)
All time windows (≥1 year)	main surgical procedures	case	72 (43.1)	94 (56.3)		1 (0.6)
		MC	399 (47.8)	418 (50.1)	1.25 (0.89–1.76)	18 (2.2)
		UMC	1,056 (47.5)	1,127 (50.7)	1.19 (0.86–1.65)	41 (1.8)
	subsidiary procedures	case	72 (43.1)	23 (13.8)		72 (43.1)
		MC	399 (47.8)	118 (14.1)	1.09 (0.64–1.84)	318 (38.1)
		UMC	1,056 (47.5)	316 (14.2)	1.03 (0.62–1.70)	852 (38.3)

Figures in parentheses indicate percentages or 95% CIs.

¹ Reference category. No registered surgery.

² Procedures, either main surgical or subsidiary, other than surgery under study.

³ OR = 2.09, 95% CI = 1.17–3.73 for 1 discharge and OR = 3.37, 95% CI = 1.52–7.45 for 2 or more discharges. Linear increase per discharge: OR = 1.57, 95% CI = 1.13–2.18.

⁴ OR = 2.01, 95% CI = 1.23–3.31 for 1 discharge and OR = 2.90, 95% CI = 1.40–7.76 for 2 or more discharges. Linear increase per discharge: OR = 1.50, 95% CI = 1.18–1.91.

ical onset by 1 or more years (OR = 2.61, 95% CI = 1.08–6.31), and at a 1- to 9-year time lag (OR = 2.61, 95% CI = 1.07–6.24). Five of the 7 cases exposed to heart surgery were definite sCJD patients and 5 of the 7 procedures were coronary anastomosis or bypass.

Finally, complementary analyses using alternative time windows (1–4, 5–14 and ≥15 years predating onset/ID-2; table 5) confirmed most prior significant findings. In these analyses, however, the excess risk of gynecologic and cardiac surgery seen in table 4, and – when controlling for the effect of main SPs – that of subsidiary procedures became statistically nonsignificant.

When major surgery, other than cardiac, was analyzed, there was an increase in risk with time lag after operation compared to both MCs and UMCs (namely OR = 1.06, 95% CI = 1.02–1.09, and OR = 1.05, 95% CI = 1.02–1.08 per latency year, respectively).

We examined spatial patterns for major surgery which took place ≥20 years before onset and for which statistically significant excess risk was observed. Each of the 28 patients concerned had been discharged after such surgery from different hospitals, except for 2 who were admitted to the same clinic within 13 months and developed sCJD 23 and 21 years later, respectively.

Table 3. Complementary analyses: associations for a specific country of residence, study period, sex, age at onset or ID-2, and for *definite* sCJD cases only

Alternative design (time window ≥20 years)	Surgery under study	Subject	Unexposed ¹ , n	Surgery under study		Other surgery ² , n
				n	OR	
Residence at death/ID-1 in Sweden	main surgical procedures	case	90 (83.3)	18 (16.7)		0 (0.0)
		MC	494 (91.5)	45 (8.3)	2.65 (1.31–5.38)	1 (0.2)
		UMC	1,207 (90.1)	131 (9.8)	1.97 (1.13–3.43)	2 (0.1)
Residence at death/ID-1 in Denmark	main surgical procedures	case	44 (74.6)	14 (23.7)		1 (1.7)
		MC	251 (85.1)	44 (14.9)	2.34 (1.11–4.92)	0 (0.0)
		UMC	778 (88.0)	99 (11.2)	2.72 (1.39–5.31)	7 (0.8)
Study period 1987–1998	main surgical procedures	case	158 (94.6)	9 (5.4)		0 (0.0)
		MC	816 (97.7)	18 (2.2)	3.35 (1.31–8.54)	1 (0.1)
		UMC	2,153 (96.8)	67 (3.0)	1.74 (0.84–3.58)	4 (0.2)
Study period 1999–2003	main surgical procedures	case	143 (85.6)	23 (13.8)		1 (0.6)
		MC	764 (91.5)	71 (8.5)	2.25 (1.22–4.15)	0 (0.0)
		UMC	2,056 (92.4)	163 (7.3)	2.27 (1.40–3.67)	5 (0.2)
Men	main surgical procedures	case	67 (85.9)	11 (14.1)		0 (0.0)
		MC	367 (94.1)	23 (5.9)	2.81 (1.21–6.51)	0 (0.0)
		UMC	999 (92.8)	71 (6.6)	2.34 (1.17–4.69)	6 (0.6)
Women	main surgical procedures	case	67 (75.3)	21 (23.6)		1 (1.1)
		MC	378 (84.9)	66 (14.8)	2.22 (1.18–4.18)	1 (0.2)
		UMC	986 (85.9)	159 (13.9)	2.22 (1.30–3.79)	3 (0.3)
Age <68 at onset or ID-2	main surgical procedures	case ³	62 (76.5)	18 (22.2)		1 (1.2)
		MC	362 (89.4)	43 (10.6)	3.36 (1.78–6.33)	0 (0.0)
		UMC	1,362 (89.0)	165 (10.8)	2.71 (1.55–4.75)	4 (0.3)
Age ≥68 at onset or ID-2	main surgical procedures	case ⁴	72 (83.7)	14 (16.3)		0 (0.0)
		MC	383 (89.1)	46 (10.7)	1.85 (0.81–4.21)	1 (0.2)
		UMC	623 (89.9)	65 (9.4)	1.85 (0.98–3.52)	5 (0.7)
Definite sCJD cases	main surgical procedures	case	88 (77.9)	24 (21.2)	2.46 (1.37–4.41)	1 (0.9)
		MC	498 (88.1)	66 (11.7)	2.56 (1.58–4.14)	1 (0.2)
		UMC	1,985 (89.3)	230 (10.3)		9 (0.4)

Figures in parentheses indicate percentages or 95% CIs.

¹ Reference category. No registered surgery.

² Procedures, either main surgical or subsidiary, other than surgery under study.

³ Age at first surgical discharge: mean 34.0 years, SD 7.2 years.

⁴ Age at first surgical discharge: mean 51.5 years, SD 4.2 years.

Discussion

Overall, the present study indicates that a considerable proportion of sCJD may constitute a health care-related disorder, accidentally transmitted during surgery. While this has been suggested before [7–10], the present study is unique because of the unbiased assessment of exposure histories for decades before disease onset, randomly chosen controls, and strict lag time measurement. The lack

of surgical history data prior to the establishment of the National Hospital Discharge Registries in the early 1970s and low statistical power preclude the assessment of early-in-life surgery or specific infrequent procedures. The main findings were supported by analyses including both MCs and UMCs. The UMCs were not essential for this study, but it was reassuring to learn that a similar study could be undertaken in another setting where it was impossible to sample MCs as a reference group.

Table 4. Number of cases and controls, and associations for surgery by body system group at discharge, 20 or more years before onset or ID-2, and statistically significant findings for other windows

Time window	Body system group	Subject	Unexposed ¹ , n	Body system group under study		Other surgery ² , n
				n	OR	
Time window 1 (≥20 years)	endocrine system	case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	0 (0.0)	–	90 (10.8)
		UMC	1,985 (89.3)	6 (0.3)	3.06 (0.40–23.6)	233 (10.5)
	ear, nose and larynx	case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	4 (0.5)	1.92 (0.29–12.8)	86 (10.3)
		UMC	1,985 (89.3)	12 (0.5)	1.23 (0.14–11.0)	227 (10.2)
	teeth, jaws, mouth and pharynx	case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	2 (0.2)	3.59 (0.39–32.8)	88 (10.5)
		UMC	1,985 (89.3)	6 (0.3)	3.40 (0.34–33.6)	233 (10.5)
	chest wall, pleura, lung and other thoracic surgery	case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	0 (0.0)	–	90 (10.8)
		UMC	1,985 (89.3)	1 (0.0)	29.3 (1.83–470)	238 (10.7)
	digestive system and spleen	case	134 (80.2)	10 (6.0)		23 (13.8)
		MC	745 (89.2)	25 (3.0)	2.59 (1.16–5.78)	65 (7.8)
		UMC	1,985 (89.3)	56 (2.5)	2.72 (1.33–5.57)	183 (8.2)
	urinary system, male genital organs and other surgery	case	134 (80.2)	2 (1.2)		31 (18.6)
		MC	745 (89.2)	5 (0.6)	2.49 (0.48–13.0)	85 (10.2)
		UMC	1,985 (89.3)	15 (0.5)	1.71 (0.35–8.38)	224 (10.1)
	female genital organs ³	case	67 (75.3)	11 (12.4)		11 (12.4)
		MC	378 (84.9)	41 (9.2)	1.89 (0.88–4.08)	26 (5.8)
		UMC	986 (85.9)	74 (6.4)	2.17 (1.06–4.45)	88 (7.7)
	obstetric procedures	case	134 (80.2)	2 (1.2)		31 (18.6)
		MC	745 (89.2)	7 (0.8)	2.99 (0.50–17.9)	83 (9.9)
		UMC	1,985 (89.3)	45 (2.0)	1.19 (0.28–5.08)	194 (8.7)
	musculoskeletal system	case	134 (80.2)	5 (3.0)		28 (16.8)
		MC	745 (89.2)	12 (1.4)	2.49 (0.81–7.67)	78 (9.3)
		UMC	1,985 (89.3)	40 (1.8)	2.12 (0.78–5.75)	199 (8.9)
	peripheral vessels and lymphatic system	case	134 (80.2)	3 (1.8)		30 (18.0)
		MC	745 (89.2)	4 (0.5)	4.54 (1.01–20.3)	86 (10.3)
		UMC	1,985 (89.3)	9 (0.4)	4.99 (1.37–18.2)	230 (10.3)
	skin	case	134 (80.2)	3 (1.8)		30 (18.0)
		MC	745 (89.2)	6 (0.7)	3.02 (0.66–13.9)	84 (10.1)
		UMC	1,985 (89.3)	16 (0.7)	3.83 (0.97–15.0)	223 (10.0)
Time window 3 (1–9 years)	heart and major thoracic vessels	case	116 (69.5)	7 (4.2)		44 (26.3)
		MC	565 (67.7)	17 (2.0)	2.03 (0.85–4.89)	253 (30.3)
		UMC	1,526 (68.6)	25 (1.1)	2.58 (1.07–6.24)	673 (30.3)
All time windows ≥1 year	heart and major thoracic vessels	case	72 (43.1)	7 (4.2)		88 (52.7)
		MC	399 (47.8)	20 (2.4)	2.00 (0.83–4.81)	416 (49.8)
		UMC	1,056 (47.5)	28 (1.3)	2.61 (1.08–6.32)	1,140 (51.3)

Figures in parentheses indicate percentages or 95% CIs.

¹ Reference category.

² Other main surgical or subsidiary procedures, other than body system group under study.

³ Analysis restricted to women.

Table 5. Complementary analyses

Alternative design	Surgery under study	Subject	Unexposed ¹ , n	Surgery under study		Other surgery ² , n
				n	OR	
Time window 1 (≥15 years)						
Separate models ³	main surgical procedures	case	114 (68.3)	52 (31.1)		1 (0.6)
		MC	642 (76.9)	188 (22.5)	1.68 (1.11–2.54)	5 (0.6)
		UMC	1,702 (76.5)	508 (22.8)	1.66 (1.17–2.36)	14 (0.6)
	subsidiary procedures	case	114 (68.3)	12 (7.2)		41 (24.6)
		MC	642 (76.9)	35 (4.2)	2.14 (1.08–4.22)	158 (18.9)
		UMC	1,702 (76.5)	95 (4.3)	2.13 (1.09–4.17)	427 (19.2)
	chest wall, pleura, lung and other thoracic surgery	case	114 (68.3)	3 (1.8)		50 (29.9)
		MC	642 (76.9)	1 (0.1)	16.6 (1.6–172.6)	192 (23.0)
		UMC	1,702 (76.5)	4 (0.2)	12.2 (2.52–58.6)	518 (23.3)
	digestive system and spleen	case	114 (68.3)	16 (9.6)		37 (22.2)
		MC	642 (76.9)	55 (6.6)	1.78 (0.92–3.44)	138 (16.5)
		UMC	1,702 (76.5)	120 (5.4)	2.20 (1.26–3.84)	402 (18.1)
	musculoskeletal system	case	114 (68.3)	12 (7.2)		41 (24.6)
		MC	642 (76.9)	30 (3.6)	2.33 (1.17–4.66)	163 (19.5)
		UMC	1,702 (76.5)	103 (4.6)	1.75 (0.92–3.33)	419 (18.8)
	peripheral vessels and lymphatic system	case	114 (68.3)	7 (4.2)		46 (27.5)
		MC	642 (76.9)	14 (1.7)	3.10 (1.23–7.84)	179 (21.4)
		UMC	1,702 (76.5)	35 (1.6)	2.82 (1.23–6.43)	487 (21.9)
	female genital organs	case	53 (59.6)	18 (20.2)		18 (20.2)
		MC	308 (69.2)	75 (16.9)	1.51 (0.74–3.07)	62 (13.9)
		UMC	800 (69.7)	176 (15.3)	1.66 (0.93–2.95)	172 (15.0)
Same model ⁴	main surgical procedures	case	115 (68.9)	52 (31.1)		
		MC	647 (77.5)	188 (22.5)	1.59 (1.03–2.46)	
		UMC	1,716 (77.2)	508 (22.8)	1.56 (1.07–2.27)	
	subsidiary procedures	case	155 (92.8)	12 (7.2)		
		MC	800 (95.8)	35 (4.2)	1.44 (0.73–2.84)	
		UMC	2,129 (95.7)	95 (4.3)	1.43 (0.71–2.89)	
Time window 3 (1–4 years)						
	heart and major ³ thoracic vessels	case	136 (81.4)	5 (3.0)		26 (15.6)
		MC	692 (82.9)	10 (1.2)	2.50 (0.85–7.34)	133 (15.9)
		UMC	1,831 (82.3)	17 (0.8)	2.81 (0.97–8.11)	376 (16.9)

Figures in parentheses indicate percentages or 95% CIs.

¹ Reference category. No registered surgery. In the model with 2 exposure variables, the unexposed groups differ and may include individuals who underwent another type of surgery.

² Procedures, either main surgical or subsidiary, other than surgery under study.

³ Separate regression models with only 1, 3-nominal-level, independent variable for surgical exposure.

⁴ One regression model, with 2, 2-level variables, independent variables for surgical exposures.

The validity of our results could be affected by selection bias if CJD detection rates were higher among surgical patients subjected to medical follow-up due to their underlying disease or to detect possible complications of

surgery. Since most associations were only seen for long latency periods (i.e., 20 years or more prior to onset of CJD), such a mechanism appears highly unlikely. One exception, however, might be the case of coronary sur-

gery, but would only be plausible, if there was considerable CJD underascertainment in persons where coronary surgery was indicated.

Another potential source of selection bias could be changes in diagnostic accuracy which inevitably occur over such a long study period, notably increased awareness of CJD after the report of vCJD in 1996 and availability of the test for protein 14-3-3 in cerebrospinal fluid since 1998. However, at least in Sweden, sCJD incidence for 1970–1998 [25] was similar to that reported during active surveillance thereafter. Consequently, our low study accrual rate for the period 1987–1996 might best be attributed to difficulties in finding hospital records of these old cases, and would thus be unrelated to underascertainment or surgical history.

Differential misclassification of iatrogenic cases as sCJD cases might have occurred due to overlooked use of dura mater grafts in surgery. In Sweden, inspection of medical records revealed the presence of 1 case of iatrogenic CJD who died in 2002 and was removed from the study. While dura mater grafts may, in theory, have been used in gynecologic surgery for urinary incontinence and in other surgery, the lack of reported iatrogenic CJD in Sweden [25], and the shorter incubation periods described for iatrogenic CJD [26] suggest that overlooked use of heterologous dura mater grafts does not explain the excess risk of sCJD for individuals exposed to specific groups of SP in our study.

Surveillance bias, i.e., overascertainment of sCJD among the 54 probable sCJD cases without postmortem confirmation, cannot be ruled out. However, it seems unlikely that such misclassification would be associated with surgical history ≥ 20 years ago, and will therefore be nondifferential.

The geographically based referral system for surgery in both countries, with free and equal access to health care, registration of SPs prior to sCJD diagnosis, and similar expected-versus-registered times of residence should have minimized differential misclassification of exposure. Nondifferential misclassification of exposure to surgery, potentially resulting from our window design [27], errors in person numbers, or coding of SPs should be low. Moreover, since their additional effect is dilution, i.e., OR towards unity [28], true associations should be higher than those observed. Owing to our study design, recall bias can be ruled out.

Potential confounders are overlooked causes of CJD associated with surgery, not implicated in the same causal chain. Intra- or postoperative blood or blood component transfusion and skin incision are potential con-

founders which we did not control for. Neither surgery undergone in the 1970s nor body system groups with highest observed excess risk appear to be especially correlated with considerable loss of blood, blood transfusion or size of surgical incision. Potential confounding by variation in surgical practices or indications was controlled for by the study design with year-to-year entry of cases and controls into the study.

The fact that the highest ORs were observed for the earliest time window (≥ 20 years before CJD onset) fits well with epidemiological theory [24, 27] and with the long latency required for the process of neuroinvasion following surgical transmission [29], thus making a causal association plausible. Since cognitive impairment and brain emboli following coronary artery bypass grafting have been reported [30] and 2 cases exposed to coronary surgery were probable sCJD, bias due to misdiagnosis or indication of surgical treatment cannot be ruled out for heart and major vessel surgery.

Conflicting reports from previously published case-control studies regarding the association between surgery and sCJD may partially be explained by variations in the type of control subjects used and in exposure assessment [31]. Even though we did not find a significant association between surgery performed at any time pre-dating >1 year before onset, our results are consistent with positive results for lifetime surgical history found in recent, large studies using community controls [7, 9, 10]. Like us, one study reports dose-response effects [7]. Hence, in accordance with these studies and other reports suggesting that some types of surgery, e.g. cataract surgery [32, 33], might be performed as a consequence of early sCJD manifestations, it appears that surgery may constitute: (1) a risk factor of sCJD with a considerable time lag, and (2) a risk indicator with yet unknown causal links for specific types of (recent) surgery, possibly including coronary surgery.

What then are the potential implications for public health? Based on period-specific ORs of 1.44 (10–19 years) and 2.44 (≥ 20 years), and 22 and 19% exposed, unreported cases for each window, we estimate the population-attributable proportion to be 18%. This figure may constitute a considerable underestimation of the effect of lifetime surgical history on sCJD incidence, because in our study the ascertainment of exposure to surgery before the middle of the 1970s was compromised by the incompleteness of hospital discharge registries. In the UK, a positive lifetime surgical history was recorded from 1980 onwards in 58 and 59% of vCJD cases and controls, with median ages of 26 and 33 years [34]. Since the major-

ity of surgical interventions at such ages was not captured in our study, and our results suggest that the lower the age at surgery, the higher the risk, the figure of 35% proposed by Ward et al. [9] for the population-attributable risk of sCJD due to lifetime surgery in the UK would appear to be a conservative estimate for Denmark and Sweden.

While negative results have been reported for clustered surgical chains [35], studies supporting the hypothesis of a frequent surgical transmission of sCJD might be a French cluster of multioperated cases [36]; the high sCJD incidence in regions with a high incidence of genetic transmissible spongiform encephalopathy, potentially acting as a focus for point source epidemics, such as in the Spanish Basque Country [37] (<http://www.isciii.es/htdocs/pdf/DatosRegistroCreutzfeldtJacob.ppt>), and occasional increases in CJD incidence in countries where iatrogenic transmission has been mentioned as a possible cause [38].

To conclude, we provide evidence to indicate that surgery, acting with long incubation periods, has constituted a risk factor for sCJD in Sweden and Denmark. The associations may have implications for precautionary measures and surveillance.

Acknowledgments

The EUROSURGYCJD group members are grateful to: Prof. Maurizio Pocchiari, Italy, for contributing to this proposal with regard to the biologic plausibility of surgical transmission of prion disorders; Margareta Löfdahl (Swedish CJD Surveillance Unit), Curt-Lennar Spetz, Leif Forsberg (Socialstyrelsen) and Lars Caderius (Population Statistics), Sweden, for their help with data collection; to Fuencisla Avellanal and Javier Almazán for support with the Spanish TSE registry data, and to Else Smith (SSI, Denmark) for support to initiate the Concerted Action. Michael Benedict reviewed the English version. Funding was obtained from the EU Research Commission, Concerted Action QLRG3-CT-2002-81223, NEUROPRION and the Spanish RECSP C03-09, CIEN C03-06 and CIBERNED networks, and from the Karolinska and Carlos III National Health Institutes. Ethical evaluation was cleared by the KI Forskningsetikkommittee Syd (Dnr 452/02) on December 2, 2002. Preliminary results were presented at the EUROCCJD/NEUROCCJD Public Health EU meeting in Paris on December 5, 2006. J.P.-C. had full access to all study data, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

- 1 Prusiner SB: The prion diseases. *Brain Pathol* 1998;8:499–513.
- 2 Weissmann C, Enari M, Kohn PC, Rossi D, Flechsig E: Transmission of prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(suppl 4):16378–16383.
- 3 Kondo K, Kuroiwa Y: A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982;11:377–381.
- 4 Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher DM, Gajdusek DC: Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985;35:1483–1486.
- 5 Harries-Jones R, Knight RSG, Will RG, Cousens SN, Smith PG, Matthews WB: Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980–1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1113–1119.
- 6 van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DPWM, Brandel JP, Weber T, Bonavita V, Zeidler M, Alperovitch A, Poser S, Granieri E, Hofman A, Will RG: Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993–95. *Lancet* 1998;351:1081–1085.
- 7 Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL: Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:69.
- 8 Zerr I, Brandel J-P, Masullo C, Wientjens DPWM, de Silva R, Zeidler M, Granieri E, Sampaolo S, van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Will RG, Poser S: European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000;53:747–754.
- 9 Ward HJT, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, Poser S, van Duijn CM: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002;59:543–548.
- 10 Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, Knight RS, Smith PG, Will RG: Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008;63:347–354.
- 11 Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, van Duijn CM: Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996;46:1287–1291.
- 12 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417–421.
- 13 Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW: Preclinical vCJD after blood transfusion in a codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527–529.
- 14 Collinge J: Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:906–919.
- 15 Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JD, Hewitt P, Collinge J: Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061–2067.
- 16 Olsen SB, Sheikh A, Peck D, Darzi A: Variant Creutzfeldt-Jakob disease, a cause for concern – Review of the evidence for risk of transmission through abdominal lymphoreticular tissue surgery. *Surg Endosc* 2005;19:747–750.
- 17 Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M: Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *J Gen Virol* 1999;80:3043–3047.

- 18 Rábano A, de Pedro-Cuesta J, Mølbak K, Siden Å, Calero M, Laursen H: Tissue classification for the epidemiologic assessment of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A proposal on hypothetical risk levels. *BMC Public Health* 2005;5:9.
- 19 Gravenor MB, Stallard N, Curnow R, McLean AR: Repeated challenge with prion disease: the risk of infection and impact on incubation period. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10960–10965.
- 20 Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N, Ladogana A, Bodemer M, Fletcher A, Awan T, Ruiz Bremón A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S: Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811–815.
- 21 Klassifikation av operationer, 6:e upplagan. Socialstyrelsen. Stockholm, Norstedts, 1993.
- 22 Operationer og Behandlings-Klassifikation, 3 udgave. Sundhedsstyrelsen. Copenhagen, Munksgaard, 1988.
- 23 Nordic Medico-Statistical Committee: NO-MESCO Classification of Surgical Procedures. Copenhagen, NOTEX, 2003.
- 24 Greenland S: Applications of stratified analysis methods; in Rothman KJ, Greenland S (eds): *Modern Epidemiology*, ed 2. Philadelphia, Lippincott & Raven, 1998, pp 281–300.
- 25 Lundberg PO: Creutzfeldt-Jakob disease in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:836–841.
- 26 Brown P, Preece MA, Brandel J-P, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, Huillard d'Aignaux J, Cervenáková L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55:1075–1081.
- 27 Salvan A, Stayner L, Steenland K, Smith R: Selecting an exposure lag period. *Epidemiology* 1995;6:387–390.
- 28 Norell SE: Obtaining information on exposures; in Norell SE (eds): *Workbook of Epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 1995, pp 75–98.
- 29 Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G: Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest* 2004;114:153–160.
- 30 Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G: Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005;127:1967–1976.
- 31 Barash JA, Johnson BT, Gregorio I: Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:212–218.
- 32 S-Juan P, Ward HJ, De Silva R, Knight R, Will RG: Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:446–449.
- 33 Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M: Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis* 2007;13:162–164.
- 34 Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S, Heath C, Knight RS, Smith PG, Will RG: Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006;59:111–120.
- 35 Linsell L, Cousens SN, Smith PG, Knight RS, Zeidler M, Stewart G, de Silva R, Esmonde TF, Ward HJ, Will RG: A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom. Analysis of clustering. *Neurology* 2004;63:2077–2083.
- 36 D'Aignaux JH, Cousens SN, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Salomon D, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A: Analysis of the geographical distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France between 1992 and 1998. *Int J Epidemiol* 2002;31:490–495.
- 37 Zarranz JJ, Dagon A, Atarés B, Rodríguez-Martínez AB, Arce A, Carrera N, Fernández-Manchola I, Fernández-Martínez M, Fernández-Maiztegui C, Forcadás I, Galdos L, Gómez-Esteban JC, Ibáñez A, Lezcano E, López de Munain A, Martí-Massó JF, Mendibe MM, Urtasun M, Uterga JM, Saracibar N, Velasco F, de Pancorbo MM: Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1491–1496.
- 38 Glatzel M, Rogivue C, Ghani AC, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A: Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 2002; 360:139–141.



Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt –Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions

Jesús de Pedro-Cuesta, Ignacio Mahillo-Fernández, Alberto Rábano, et al.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 82: 204-212 originally published online June 14, 2010

doi: 10.1136/jnnp.2009.188425

Updated information and services can be found at:

<http://jnnp.bmj.com/content/82/2/204.full.html>

These include:

- | | |
|-------------------------------|---|
| References | This article cites 47 articles, 18 of which can be accessed free at:
http://jnnp.bmj.com/content/82/2/204.full.html#ref-list-1 |
| Open Access | This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/ and http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/legalcode . |
| Email alerting service | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article. |
-

- | | |
|--------------------------|---|
| Topic Collections | Articles on similar topics can be found in the following collections
Unlocked (565 articles) |
|--------------------------|---|
-

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/ep>

Research paper

Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions

Jesús de Pedro-Cuesta,^{1,2} Ignacio Mahillo-Fernández,^{1,2} Alberto Rábano,³ Miguel Calero,^{2,4} Mabel Cruz,⁵ Åke Siden,⁵ Henning Laursen,⁶ Gerhard Falkenhurst,⁷ Kåre Mølbak,⁷ EUROSURGYCJD Research Group

¹Department of Applied Epidemiology, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

²Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas—CIBERNED), Madrid, Spain

³Pathology Unit, Fundación Alcorcón University Teaching Hospital, Alcorcón, Spain

⁴Department of Spongiform Encephalopathies, National Microbiology Center, Carlos III Institute of Health, Ctra. Majadahonda-Pozuelo, Majadahonda, Spain

⁵Department of Clinical Neurosciences, Neurology Division, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁶Neuropathology Laboratory, Copenhagen, Denmark

⁷Department of Epidemiology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Correspondence to

Dr Jesús de Pedro Cuesta, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Calle Monforte de Lemos 5, Madrid 28029, Spain; jpedro@isciii.es

Received 9 July 2009

Revised 3 March 2010

Accepted 12 April 2010

Published Online First

14 June 2010

ABSTRACT

Objectives Evidence of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease (sCJD) remains debatable in part due to misclassification of exposure levels. In a registry-based case–control study, the authors applied a risk-based classification of surgical interventions to determine the association between a history of surgery and sCJD.

Design Case–control study, allowing for detailed analysis according to time since exposure.

Setting National populations of Denmark and Sweden.

Participants From national registries of Denmark and Sweden, the authors included 167 definite and probable sCJD cases with onset during the period 1987–2003, 835 age-, sex- and residence-matched controls and 2224 unmatched. Surgical procedures were categorised by anatomical structure and presumed risk of transmission level. The authors used logistic regression to determine the odds ratio (OR) for sCJD by surgical interventions in specified time-windows before disease-onset.

Results From comparisons with matched controls, procedures involving retina and optic nerve were associated with an increased risk at a latency of ≥ 1 year OR (95% CI) 5.53 (1.08 to 28.0). At latencies of 10 to 19 years, interventions on peripheral nerves 4.41 (1.17 to 16.6) and skeletal muscle 1.58 (1.01 to 2.48) were directly associated. Interventions on blood vessels 4.54 (1.01 to 20.0), peritoneum 2.38 (1.14 to 4.96) and skeletal muscle 2.04 (1.06 to 3.92), interventions conducted by vaginal approach 2.26 (1.14 to 4.47) and a pooled category of lower-risk procedures 2.81 (1.62 to 4.88) had an increased risk after ≥ 20 years. Similar results were found when comparing with unmatched controls.

Interpretation This observation is in concordance with animal models of prion neuroinvasion and is likely to represent a causal relation of surgery with a non-negligible proportion of sCJD cases.

INTRODUCTION

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a rare, fatal neurodegenerative disease characterised by deposition of a pathological isoform of the normal cellular prion protein (PrP^C). CJD exists in various forms, namely, genetic, caused by mutations in the gene encoding PrP^C, acquired (variant and iatrogenic) and sporadic. Most cases are classified as sporadic (sCJD). Twelve case–control studies^{1–12} and one meta-analysis¹³ have examined surgical transmission

of sCJD. The outcomes have been partly diverging due to methodological constraints, including problems in selection of control subjects and in particular exposure assessment.^{9–14} Most studies have relied on surrogate informants and medical records for surgical histories, inevitably prone to recall- and selection-bias. A recent register-based case–control study,⁹ which by design had a less biased assessment of surgical exposures,¹⁵ corroborated that a proportion of sCJD may be transmitted by surgery following long incubation periods (20 years or more). However, a limitation shared by all the above-mentioned studies could be misclassification bias induced by the use of standard categories of surgical procedures (SP).

Case–control studies focussing on surgical transmission of sCJD have been conducted using convenient anatomical references for classification of surgical interventions^{1–8 10–12} or national body-system classifications of SP.⁹ However, such a standard classification of surgical exposures may lead to misclassification. For example, in many ophthalmic and neurosurgical procedures, surgical instruments are not likely to encounter potentially high-risk infective tissue.¹⁶ In a Swedish dataset, only 27% of ophthalmological SP were included in a risk category in which contact with retina and optic nerve was explicit or likely.¹⁷ As neither infectivity, nor cellular prion-protein expression patterns, nor the routes of experimentally transmitted infections fit broad anatomic SP classifications or groups used in prior research, we created a risk-based classification system for surgical exposures.¹⁷ Sensitivity analysis corroborated that case–control studies in this field may have been subject to misclassification bias due to the use of SP classifications that were insufficiently specific or sensitive to distinguish between low-risk and high-risk interventions for sCJD transmission.¹⁷

The aim of the present study was to apply the risk-based classification system¹⁷ to determine the association between surgery and sCJD and thereby quantify effects potentially masked in prior case–control studies.^{1–12}

METHODS

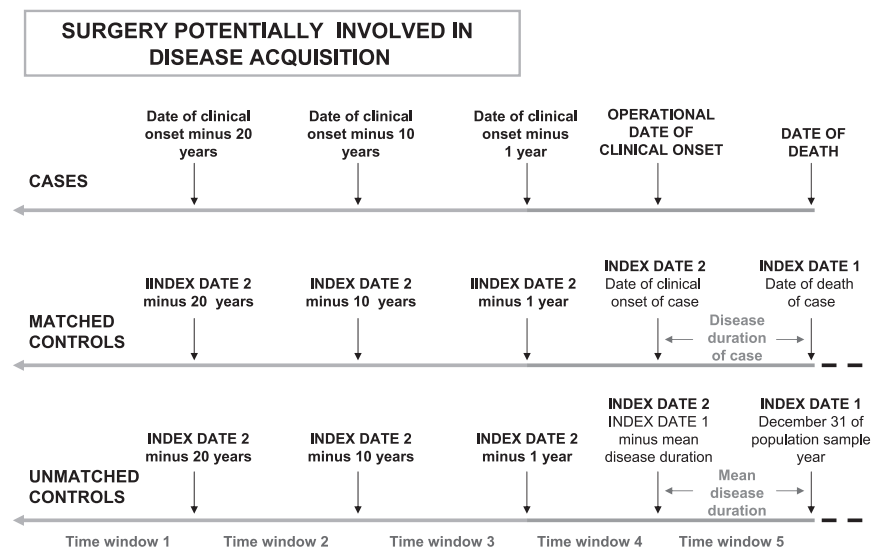
Study design and selection of cases and controls

The study was designed⁹ as a case–control study including 167 probable or definite sCJD cases fulfilling established EUROCJD diagnostic criteria,¹⁸ with clinical onset during the period



This paper is freely available online under the BMJ Journals unlocked scheme, see <http://jnp.bmj.com/site/about/unlocked.xhtml>

Figure 1 Schematic illustration of the study design and methodological procedure for life-time-interval definition of the registered surgical history of cases and controls. Time windows included in the present study were those covering surgical history >1 year prior to clinical onset of cases or index-date-2 of controls, namely, windows 1, 2 and 3. Modified from Mahillo-Fernandez *et al*,⁹ where details of individuals' life-time references are given.



1987–2003, and resident in Denmark or Sweden. Two sets of randomly selected population controls were included, that is, 835 matched (MC, 5:1 by gender, year, month of birth, and municipality of residence at death of the corresponding case) and 2224 unmatched controls (UMC, sampled from the annual, resident, national study populations aged 40 years and over). For latency analysis purposes, three time windows (TWs) were adopted as described.⁹ These were based on two operational dates, of death and of clinical onset for cases, and corresponding index dates, denoted index dates 1 and 2 (ID-1 and ID-2), for controls (figure 1).⁹ Relevant parameters for our design of TWs 1, 2 and 3 were onset of surgical procedure registration at hospital discharges in the early 1970s, reported length of latency time in iatrogenic CJD due to dura mater grafts, uncertainties in symptoms onset in sCJD and the study size.

Exposure ascertainment

The surgical history was obtained from national registers, and assigned, blind to subjects' case or control status, to one of the three TWs, and, where required to all three pooled TWs covering registered hospital stay up to 1 year before clinical onset or ID-2.

For cases and controls, data on past hospital discharges (diagnoses, SP codes, and dates of admission and discharge) were obtained from the National Hospital Discharge Registers in Sweden and Denmark. Personal identifiers and case-status indication were removed before analysing the data with respect to exposure to SP. Reported SP codes were identified and categorised according to Swedish, Danish and Nordic (NOMESCO-NCSP) SP classifications.^{19–21} Codes describing procedures that were not properly surgical, for example, delivery, and non-specific codes, for example 'investigative procedures connected with surgery', were omitted. The 5990 remaining SP were categorised into two major groups, namely: 'main surgical procedures', and 'subsidiary procedures', a heterogeneous category that included minor surgery (punctures, needle aspiration or biopsy, superficial incision), other non-surgical, potentially invasive procedures, such as transluminal endoscopies (with or without biopsy) and, in a few instances in Denmark, blood transfusion. The selected surgical experience of cases and controls corresponded to 1445 distinct SP codes and 5990 SP associated with 3876 registered discharges during TWs 1–3, that

a

Individual	Surgical procedure	Assigned involved tissues	Category of individual exposure for study of "retina, optic nerve"
Individual 1	CKD75*	Retina, optic nerve Anterior ophthalmic	Exposed to retina, optic nerve
	7311**	Other tissues	
Individual 2	43000***	Skeletal muscle Peritoneum	Exposed to "Other surgery"
	91010****	Not reclassified	
Individual 3	Not registered	-	Unexposed

* Retinotomy
** Conisation of cervix uteri
*** Appendectomy
**** Gastroscopy

b

Risk categories for surgical procedures	Risk categories of individual exposure
High-risk	High-risk
Diluted-High-risk	
Lower-risk	Lower-risk
Diluted-Lower-risk	
Lowest-risk	Lowest-risk
No-risk	No-risk or not reclassified
Not-reclassified	
Not registered	Unexposed

Figure 2 (A) Example of individual categories of exposure by tissue/structure under study when focusing on retina and optic nerve, at a specific window, for three different individuals. (B) Surgical procedure risk categories after reclassification, and corresponding individual categories of exposure to surgery.

Research paper

is, dating one or more years before the operational disease onset or ID-2 used in the reported study.⁹

SP reclassification by risk level

A total of 1445 unreported SP codes were decoded, and their 5990 discharge dates were reclassified blindly to individual outcomes according to the reported method.¹⁷ The following two attributes were assigned to each SP: (a) probable use of non-disposable instruments involved; and (b) list of up to four (of the 24 reported) tissue types or anatomical structures with the highest assigned risk level most likely contacted by such instruments.²² In total, 4813 repeated or not SP codes with different discharge dates were reclassified into six putative categories of CJD-acquisition risk level¹⁶: high risk; diluted high risk; lower risk; diluted lower risk; lowest risk; no risk (when deemed to have been conducted with disposable instruments). Furthermore, 1177 SP were not reclassified, including 865 transluminal endoscopies and 198 minor surgical procedures and blood transfusions. Endoscopies were not reclassified because early registration periods did not discriminate between procedures that were and those that were not associated with invasive procedures such as biopsies.

SP reclassification by tissue/structure

Surgical exposure was defined as tissue/structure-specific by possible contact of non-disposable instruments with up to four assigned tissues/structures.¹⁷ The above-mentioned 4813 SP

generated up to four of 24 binary categorical variables for 24 different types of tissue or anatomical structure.²²

Individual exposure assignment by potential entry site

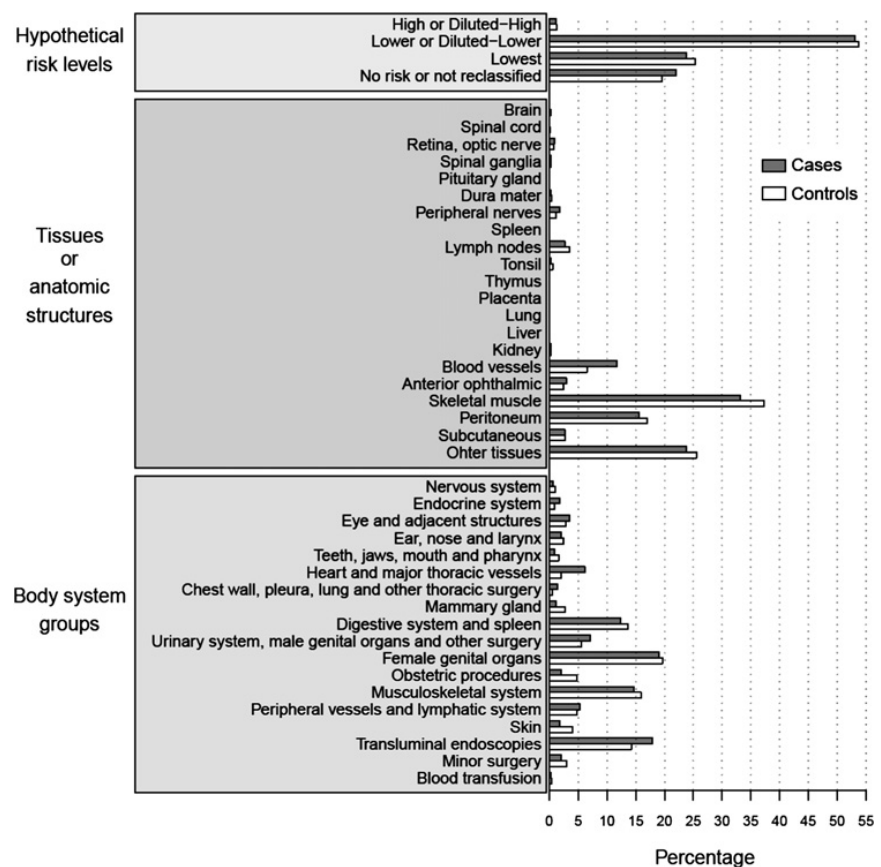
An individual was assigned to one out of three mutually exclusive exposure categories per window (see figure 2A for examples), namely: exposed to tissue/structure under study; exposed to other tissues/structures; and unexposed.

- ▶ An individual was assigned as exposed to a specific tissue/structure under study when at least one discharge associated with a SP involving such tissue/structure was found at a date within the limits of a TW.
- ▶ An individual was deemed as exposed to a tissue/structure other than that under study, during any given TW, when at least one discharge was associated with a tissue/structure other than that under study. Persons solely exposed to no risk and not-reclassified SP were included here.
- ▶ Finally, unexposed individuals were defined as those who had never been discharged or undergone a discharge associated with any 'reclassified' or 'not-reclassified' SP during the TW under study.

Individual exposure assignment by putative risk level

Individual levels of exposure were collapsed to five categories, figure 2B. These were: (1) high risk; (2) lower risk; (3) lowest risk; (4) no risk or not-reclassified procedures; and (5) unexposed. The hypothetical risk level of surgical exposure assigned to a given individual during a specific TW was the highest SP risk

Figure 3 Percentage distributions of 5990 selected surgical procedure codes associated with surgical discharges during TWs 1–3, either classified by body-system or reclassified by hypothetical transmission risk level (n=5990) or contacted tissue/structure (n=4813). Three surgical procedure categories yielding Zero values (trigeminal ganglia, olfactory mucosa and cerebrospinal fluid), are not represented. Added percentages by tissue or anatomic structure exceed 100%.



level found to be associated with the hospital discharges registered during that TW. As done in the preceding report, an individual was classified as exposed to a specific risk category of surgery in a specific TW when at least one discharge associated with at least one code of such surgery had taken place at a date within the limits of the individually designated TW. Multiple exposures to a specific category were determined by the number of surgical discharges with one or more SP codes reclassified in that same category.

Data analysis

We determined the risk of sCJD by presumed risk level and by contacted tissue/structure. Statistical methods with regard to design of variables, choice of reference groups, latency intervals, multivariate models and procedures for calculation of 95% CIs (CI) replicate those used in the preceding analysis.⁹ Conditional logistic regression was used for comparisons with MCs, and logistic regression with adjustment for age, sex and country of residence at ID-1, for comparisons with UMCs. Exposures during single TWs, 1, 2 and 3, and one combined TW, 1–3, that is, predating onset/ID-2 by ≥ 1 year, were included in main and complementary analyses. When an association was based on a meaningful number of exposed cases, we explored the presence of a dose–response effect quantifying the linear increase in OR for the number of surgical discharges. We assessed potential confounding by associated tissue/structure types in tissue/structure-specific models, by including, as independent variables, the tissue/structure present in at least 25% of the discharges associated with the repeated or unrepeated tissue/structure-specific SP under study. Since only comparisons related to single one-at-a-time hypotheses were planned, we followed Rothman, Greenland and Last, recommendations to refrain from use of conventional procedures for widening the confidence intervals.²³

The study was formally notified to the Danish Data Protection Agency (record No 2003-41-3104) and approved by the Karolinska Institute Ethics Committee (South; report No 452/02).

RESULTS

Figure 3 shows, separately for cases and controls, the results of the reclassification of the 5990 selected SP. Surgery on brain, retina, spinal cord and pituitary gland or dura mater accounted for approximately 2% of reclassified procedures.

In the analyses of risk factors for sCJD, high-risk surgery among cases was almost absent in all TWs, which made statistical inference less meaningful for these SPs (table 1). However, lower-risk surgery carried out more than 20 years before disease-onset or ID-2 was associated with an increased risk of sCJD (OR for MCs (OR_{MC}) 2.81 and an OR for UMCs (OR_{UMC}) of 2.54). Furthermore, for lower-risk procedures there was a dose–response relation with a linear increase by discharge (OR_{MC} 1.34 and OR_{UMC} 1.33). In addition, point estimates of the OR increased by latency period for lower-risk surgery, and those for latencies 10 years or longer decreased moving from high risk through lower risk to lowest risk.

For surgery classified by the tissue/structure involved, results from comparisons with matched and unmatched control groups were fairly similar. Findings for surgery conducted at any time throughout the entire study period, TWs 1–3, were negative (table 2), except when instruments contacted retina and optic nerve being in such case associated with an increased risk of sCJD OR_{MC} (95% CI) 5.53 (1.08 to 28.0) (based on three exposed cases and compared with matched controls only). However, 16

Table 1 Associations for surgery by risk level for specific periods predating onset or ID-2

Time window	Subject	Unexposed* n (%)	Putative risk categories after reclassification				Lowest risk		No risk or not reclassified	
			High risk n (%)	OR (95% CI)	Lower risk n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Time window 1 (≥ 20 years)	Cases	134 (80.2)	0 (0.0)		25 (15.0)		7 (4.2)		1 (0.6)	
	MC	745 (89.2)	0 (0.0)	–	58 (6.9)	2.81 (1.62 to 4.88) [†]	29 (3.5)	1.70 (0.71 to 4.04)	3 (0.4)	2.09 (0.18 to 23.8)
	UMC	1985 (89.3)	1 (0.0)	–	162 (7.3)	2.54 (1.59 to 4.06) [‡]	66 (3.0)	1.67 (0.72 to 3.86)	10 (0.4)	1.35 (0.14 to 12.9)
Time window 2 (10–19 years)	Cases	110 (65.9)	2 (1.2)		44 (26.3)		10 (6.0)		1 (0.6)	
	MC	603 (72.2)	6 (0.7)	1.72 (0.34 to 8.59)	167 (20.0)	1.49 (1.00 to 2.22)	48 (5.7)	1.16 (0.59 to 2.28)	11 (1.3)	0.51 (0.07 to 3.96)
	UMC	1569 (70.5)	10 (0.4)	2.53 (0.57 to 11.3)	474 (21.3)	1.45 (0.99 to 2.12)	128 (5.8)	1.20 (0.61 to 2.38)	43 (1.9)	0.30 (0.04 to 2.24)
Time window 3 (1–9 years)	Cases	116 (69.5)	2 (1.2)		33 (19.8)		9 (5.4)		7 (4.2)	
	MC	565 (67.7)	8 (1.0)	1.22 (0.26 to 5.77)	192 (23.0)	0.84 (0.55 to 1.29)	42 (5.0)	1.04 (0.50 to 2.18)	28 (3.4)	1.22 (0.50 to 2.94)
	UMC	1526 (68.6)	16 (0.7)	1.41 (0.33 to 6.10)	513 (23.1)	0.74 (0.49 to 1.11)	115 (5.2)	0.96 (0.47 to 1.96)	54 (2.4)	1.59 (0.69 to 3.66)
All time TWs (≥ 1 year)	Cases	72 (43.1)	4 (2.4)		81 (48.5)		7 (4.2)		3 (1.8)	
	MC	399 (47.8)	13 (1.6)	1.67 (0.50 to 6.51)	333 (39.9)	1.35 (0.96 to 1.91)	68 (8.1)	0.57 (0.25 to 1.30)	22 (2.6)	0.76 (0.21 to 2.74)
	UMC	1056 (47.5)	27 (1.2)	1.94 (0.67 to 5.58)	907 (40.8)	1.28 (0.91 to 1.79)	184 (8.3)	0.56 (0.25 to 1.24)	50 (2.2)	0.76 (0.23 to 2.54)

OR for comparisons with unmatched controls (UMC) was adjusted by age, sex and country.

*Reference category. No registered surgery.

[†]Linear increase per discharge: OR=1.34, 95% CI=1.07 to 1.69.

[‡]Linear increase per discharge: OR=1.33, 95% CI=1.09 to 1.61.

MC, matched controls.

Research paper

Table 2 Associations for surgery by tissue/structure contacted 1 or more years before onset or ID-2

Tissue/structure	Subject	Unexposed* n (%)	Tissue/structure under study		Other surgery† n (%)
			n (%)	OR (95% CI)	
Retina, optic nerve	Case	72 (43.1)	3 (1.8)		92 (55.1)
	MC	399 (47.8)	3 (0.4)	5.53 (1.10 to 27.79)	433 (51.9)
	UMC	1056 (47.5)	14 (0.6)	2.96 (0.66 to 9.62)	1154 (51.9)
Spinal ganglia	Case	72 (43.1)	1 (0.6)		94 (56.3)
	MC	399 (47.8)	3 (0.4)	1.77 (0.18 to 17.04)	433 (51.9)
	UMC	1056 (47.5)	8 (0.4)	1.66 (0.09 to 9.74)	1160 (52.2)
Dura mater	Case	72 (43.1)	1 (0.6)		94 (56.3)
	MC	399 (47.8)	10 (1.2)	0.53 (0.07 to 4.27)	426 (51.0)
	UMC	1056 (47.5)	11 (0.5)	1.19 (0.06 to 6.49)	1157 (52.0)
Peripheral nerves	Case	72 (43.1)	5 (3.0)		90 (53.9)
	MC	399 (47.8)	13 (1.6)	2.10 (0.74 to 6.00)	423 (50.7)
	UMC	1056 (47.5)	39 (1.8)	1.76 (0.58 to 4.31)	1129 (50.8)
Lymph nodes	Case	72 (43.1)	9 (5.4)		86 (51.5)
	MC	399 (47.8)	52 (6.2)	0.97 (0.46 to 2.07)	384 (46.0)
	UMC	1056 (47.5)	122 (5.5)	0.92 (0.41 to 1.81)	1046 (47.0)
Tonsil	Case	72 (43.1)	1 (0.6)		94 (56.3)
	MC	399 (47.8)	8 (1.0)	0.69 (0.09 to 5.60)	428 (51.3)
	UMC	1056 (47.5)	21 (0.9)	0.99 (0.05 to 4.97)	1147 (51.6)
Kidney	Case	72 (43.1)	1 (0.6)		94 (56.3)
	MC	399 (47.8)	6 (0.7)	0.92 (0.11 to 7.72)	430 (51.5)
	UMC	1056 (47.5)	5 (0.2)	2.58 (0.13 to 16.92)	1163 (52.3)
Blood vessels	Case	72 (43.1)	15 (9.0)		80 (47.9)
	MC	399 (47.8)	56 (6.7)	1.51 (0.80-2.85)	380 (45.5)
	UMC	1056 (47.5)	109 (4.9)	1.66 (0.88 to 2.97)	1059 (47.6)
Anterior olphthalmic	Case	72 (43.1)	7 (4.2)		88 (52.7)
	MC	399 (47.8)	19 (2.3)	2.10 (0.83 to 5.32)	417 (49.9)
	UMC	1056 (47.5)	52 (2.3)	1.60 (0.63 to 3.55)	1116 (50.2)
Skeletal muscle	Case	72 (43.1)	63 (37.7)		32 (19.2)
	MC	399 (47.8)	257 (30.8)	1.38 (0.94 to 2.02)	179 (21.4)
	UMC	1056 (47.5)	714 (32.1)	1.33 (0.92 to 1.91)	454 (20.4)
Peritoneum	Case	72 (43.1)	34 (20.4)		61 (36.5)
	MC	399 (47.8)	136 (16.3)	1.44 (0.89 to 2.33)	300 (35.9)
	UMC	1056 (47.5)	389 (17.5)	1.32 (0.85 to 2.04)	779 (35.0)
Subcutaneous	Case	72 (43.1)	6 (3.6)		89 (53.3)
	MC	399 (47.8)	26 (3.1)	1.28 (0.51 to 3.24)	410 (49.1)
	UMC	1056 (47.5)	88 (4.0)	0.89 (0.33 to 1.96)	1080 (48.6)
Other tissues	Case	72 (43.1)	43 (25.7)		52 (31.1)
	MC	399 (47.8)	198 (23.7)	1.22 (0.79 to 1.88)	238 (28.5)
	UMC	1056 (47.5)	533 (24.0)	1.17 (0.78 to 1.74)	635 (28.6)

OR for comparisons with unmatched controls (UMC) was adjusted by age, sex and country.

*Reference category. No registered surgery.

†Reclassified procedures involving tissues/structures different from that on study only.

MC, matched controls.

of the 23 remaining comparisons yielded statistically non-significant OR point values above the unit. No significant differences were found at 1–9 years before onset (data not shown). For surgery conducted 10–19 years before onset, TW-2 (table 3), point estimates generally exceeded 1, being statistically significantly higher in both comparisons those for surgery in contact with peripheral nerves and, when compared with MCs only, those for surgery on skeletal muscle. Several significant differences were found at TW-1, ≥ 20 years (table 4), for several categories, including surgery involving blood vessels, peritoneum, skeletal muscle and the group of other tissues.

When complementary subgroup analyses by alternative TWs were conducted, we observed a statistically significant excess risk for lower-risk surgery performed at least 15 years before onset in both comparisons, and for putatively high-risk surgery performed 5–14 years before onset using UMCs (table 5). Positive findings similar to those yielded by the core analysis were detected for strata by country, sex, alternative study period and

age at CJD onset, or for definite cases, during both TW-1 and TW-2 (data not shown).

We went on to explore which specific operations among cases might have contributed to the excess risk. The highest risk, observed for surgery on the retina during the combined TWs 1–3, was based on two surgical discharges after retinal detachment and one involving electrocoagulation of choroidea and retina dating back 9, 12 and 13 years before clinical onset. Surgery during TW-1 with a lower but significant risk excess included SP on: blood vessels ($n=6$, corresponding in all cases to veins); peritoneum ($n=15$, with four and 11 of them being gynaecological and gastrointestinal, respectively); skeletal muscle ($n=23$, with seven and five of the SP codes being gynaecological/obstetric- and bone/orthopaedic-related, respectively); and 'other tissues' ($n=28$, with the majority of these being gynaecological SP with vaginal approach, for example, uterus curettage, $n=12$, and interventions on cervix $n=9$). Surgery during TW-2 on peripheral nerves among cases ($n=4$)

Table 3 Associations for surgery by tissue/structure contacted 10–19 years before onset or ID-2

Tissue/structure	Subject	Unexposed* n (%)	Tissue/structure under study		Other surgery† n (%)
			n (%)	OR (95% CI)	
Retina, optic nerve	Case	110 (65.9)	2 (1.2)		55 (32.9)
	MC	603 (72.2)	1 (0.1)	10.7 (0.91 to 124.9)	231 (27.7)
	UMC	1569 (70.5)	6 (0.3)	3.97 (0.83 to 18.9)	649 (29.2)
Peripheral nerves	Case	110 (65.9)	4 (2.4)		53 (31.7)
	MC	603 (72.2)	5 (0.6)	4.41 (1.17 to 16.6)	227 (27.2)
	UMC	1569 (70.5)	16 (0.7)	3.83 (1.24 to 11.8)	639 (28.7)
Lymph nodes	Case	110 (65.9)	6 (3.6)		51 (30.5)
	MC	603 (72.2)	18 (2.2)	1.87 (0.72 to 4.86)	214 (25.6)
	UMC	1569 (70.5)	43 (1.9)	1.82 (0.77 to 4.27)	612 (27.5)
Kidney	Case	110 (65.9)	1 (0.6)		56 (33.5)
	MC	603 (72.2)	3 (0.4)	1.88 (0.19 to 18.5)	229 (27.4)
	UMC	1569 (70.5)	0 (0.0)		655 (29.5)
Blood vessels	Case	110 (65.9)	5 (3.0)		52 (31.1)
	MC	603 (72.2)	24 (2.9)	1.19 (0.44 to 3.23)	208 (24.9)
	UMC	1569 (70.5)	50 (2.2)	1.40 (0.55 to 3.58)	605 (27.2)
Anterior ophthalmic	Case	110 (65.9)	3 (1.8)		54 (32.3)
	MC	603 (72.2)	6 (0.7)	2.74 (0.67 to 11.2)	226 (27.1)
	UMC	1569 (70.5)	15 (0.7)	2.57 (0.70 to 9.42)	640 (28.8)
Skeletal muscle	Case	110 (65.9)	34 (20.4)		23 (13.8)
	MC	603 (72.2)	122 (14.6)	1.58 (1.01 to 2.48)	110 (13.2)
	UMC	1569 (70.5)	385 (17.3)	1.41 (0.92 to 2.15)	270 (12.1)
Peritoneum	Case	110 (65.9)	19 (11.4)		38 (22.8)
	MC	603 (72.2)	67 (8.0)	1.62 (0.91 to 2.89)	165 (19.8)
	UMC	1569 (70.5)	190 (8.5)	1.65 (0.97 to 2.79)	465 (20.9)
Subcutaneous	Case	110 (65.9)	4 (2.4)		53 (31.7)
	MC	603 (72.2)	13 (1.6)	1.73 (0.50 to 5.96)	219 (26.2)
	UMC	1569 (70.5)	35 (1.6)	1.64 (0.57 to 4.70)	620 (27.9)
Other tissues	Case	110 (65.9)	22 (13.2)		35 (21.0)
	MC	603 (72.2)	101 (12.1)	1.22 (0.72 to 2.06)	131 (15.7)
	UMC	1569 (70.5)	286 (12.9)	1.20 (0.74 to 1.96)	369 (16.6)

OR for comparisons with unmatched controls (UMC) was adjusted by age, sex and country.

*Reference category. No registered surgery.

†Reclassified procedures involving tissues/structures different from that on study only, shown for clarity.

MC, matched controls.

included two finger and toe phalangeal amputations, one acoustic nerve neurinoma excision and one pyloroplasty +vagotomy, and 10 of 33 SP under the 'skeletal muscle' heading were gynaecological procedures.

DISCUSSION

The key features of the present study design enabled us to address novel aspects of the potential of surgical transmission of CJD.⁹ The additional introduction of an aetiological classification, that is unmasking associations hidden by the body-system approach,^{17–24} revealed a number of statistically significant associations, associations of higher magnitude and new effects with a particular pattern at 10–19 years' latency. Limitations, which in part are discussed elsewhere,⁹ comprise: the low statistical power for some latencies and exposure categories; missing information on interventions undergone prior to registration or as outpatients; and lack of control of potential confounders such as blood transfusion, overlooked dura mater implants or hospital hygiene level.

The new SP classification system was built in a tissue/structure classification reported in 2005²² combining features of the first WHO Classification on Tissue infectivity²⁵ and of experimental efficiency of prion disease transmission to animals when using different routes of inocula administration.^{26–29} The plausibility of the risk excess of surgery of retina and peripheral nerves seen here might be supported by studies in experimental

scrapie (Sc). PrP^{Sc} injected into the eye travelling via defined neuroanatomical connections has been demonstrated to be able to reach larger brain regions.^{30–31} In hamsters, PrP^{Sc} spreads along the vagus nerve to the medulla, pons, midbrain, cerebellum and thalamus via neuroanatomical pathways.³² The increasing risk found for SP involving veins, peritoneal cavity and lymph nodes at longer latencies fits proposals on prion neuroinvasion and transport, suggesting that prions first replicate and accumulate in the lymphoreticular system (LRS) (see Aguzzi and Calella³³ for a recent review). In addition, it would appear that risk excess and latency are inversely correlated: for surgery of retina, OR 5.53, at mean 11 years; for surgery of peripheral nerves, OR 4.41, at 10–19 years; and for lower-risk SP OR 2.4, at ≥20 years. In summary, our findings might be consistent with proposed biological mechanisms potentially underlying the rapid access to the CNS by direct contact,³⁴ prion uptake through the skin, neuroinvasion from the spleen and spread of prions along peripheral and CNS pathways.^{33–35}

Compared with other studies, the main contribution of the new methodology may be credibility to consistently positive results from large recent studies covering lifetime surgery and pointing to likewise underlying diluting effects.^{7–8} In a study with negative results, retina surgery was unfortunately not investigated separately from other ophthalmological surgery.¹² Findings for lower-risk procedures at >20 years

Research paper

Table 4 Associations for surgery by tissue/structure contacted, 20 or more years before onset or ID-2

Time window	Tissue/structure	Subject	Unexposed* n (%)	Tissue/structure under study		Other surgery† n (%)
				n (%)	OR (95% CI)	
Time window 1 (≥20 years)	Peripheral nerves	Case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	1 (0.1)	6.27 (0.50 to 78.1)	89 (10.7)
		UMC	1985 (89.3)	7 (0.3)	2.12 (0.20 to 21.9)	232 (10.4)
	Lymph nodes	Case	134 (80.2)	2 (1.2)		31 (18.6)
		MC	745 (89.2)	6 (0.7)	2.18 (0.46 to 10.4)	84 (10.1)
		UMC	1985 (89.3)	9 (0.4)	2.83 (0.62 to 12.9)	230 (10.3)
	Tonsil	Case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	2 (0.2)	3.59 (0.39 to 32.8)	88 (10.5)
		UMC	1985 (89.3)	4 (0.2)	6.46 (0.72 to 58.3)	235 (10.6)
	Blood vessels	Case	134 (80.2)	3 (1.8)		30 (18.0)
		MC	745 (89.2)	4 (0.5)	4.54 (1.01 to 20.3)	86 (10.3)
		UMC	1985 (89.3)	10 (0.4)	4.15 (1.12 to 15.5)	229 (10.3)
	Skeletal muscle	Case	134 (80.2)	14 (8.4)		19 (11.4)
		MC	745 (89.2)	46 (5.5)	2.04 (1.06 to 3.92)	44 (5.3)
		UMC	1985 (89.3)	125 (5.6)	1.87 (1.03 to 3.38)	114 (5.1)
	Peritoneum	Case	134 (80.2)	11 (6.6)		22 (13.2)
		MC	745 (89.2)	32 (3.8)	2.38 (1.14 to 4.96)	58 (6.9)
		UMC	1985 (89.3)	66 (3.0)	2.48 (1.26 to 4.88)	173 (7.8)
	Subcutaneous	Case	134 (80.2)	1 (0.6)		32 (19.2)
		MC	745 (89.2)	3 (0.4)	1.98 (0.19 to 20.6)	87 (10.4)
		UMC	1985 (89.3)	14 (0.6)	1.06 (0.12 to 9.19)	225 (10.1)
	Other tissues	Case	134 (80.2)	16 (9.6)		17 (10.2)
		MC	745 (89.2)	50 (6.0)	2.26 (1.14 to 4.47)	40 (4.8)
		UMC	1985 (89.3)	109 (4.9)	2.24 (1.25 to 4.04)	130 (5.8)

OR for comparisons with unmatched controls (UMC) was adjusted by age, sex and country.

*Reference category. No registered surgery.

†Reclassified procedures involving tissues/structures different from that on study only. Shown for clarity MC, matched controls.

would correspond to a similar risk excess before reclassification for main surgical procedures.⁹ However, the association with coronary surgery seen in TW-3 when using unmatched controls as well as the body system approach does not have a corresponding finding here. Since the association of coronary surgery with sCJD has been reported for Alzheimer's disease at a similar latency, confounding from vascular risk factors generating both dementia and coronary disease followed by coronary surgery may be proposed as a potential explanation unrelated to prion transmission consistent with absence of findings after reclassification.³⁶

Unrecorded information potentially determining our results might be the length of the pathway to the brain, short in the case of retina and acoustic nerve. An overlooked autologous dura mater graft, implanted during the above-mentioned acoustic neurinoma intervention, was excluded by direct perusal of the surgeon's report, issued in 1977, by an author, HL, who excluded an accidentally transmitted CJD by dura mater implant. Improved cleaning of instruments in recent times may in part explain decreased excess risk with shorter latencies.

Blood transfusion has not been identified as a risk factor for sCJD; however, Riggs *et al* warn about the weaknesses of case-control studies frequently reporting protective effects.³⁷ Inability to adjust for blood transfusion is a limitation of the study, since it has been estimated that blood transfusion is present in 50% of all major surgical interventions³⁸; blood thus comprises a potential confounder.³⁹ Since it would appear that the excess risk seen here for some tissues, for instance for retina surgery, is difficult to attribute to simultaneous blood transfusion, some of the present results might be consistent with confounded effects of surgical instruments and blood. This view

contradicts observations on variant CJD, where transmission by blood has been demonstrated,^{40–43} but not risk excess for surgery.⁴⁴ However, differences between sCJD and vCJD or Kuru are so large that inferences should perhaps be inappropriate. Furthermore, the exposures studied might not be independent phenomena representing either a potential entry site for prions or the above-mentioned uncontrolled confounding. For example, cohorting of surgical instruments occurs, and an instrument used once for retina surgery, for example, has in all likelihood been repeatedly used for retina surgery. It is therefore possible that our findings could in part be explained by infectivity determined by tissue remnants adhered to instruments (not controlled for here) rather than by the putative entry site (ie, tissue contacted). Consequently, the 18%⁹ to 35%⁷ proportion of sCJD which has been suggested might be causally related to surgery, while in theory consistent with observations from animal models, would be difficult to ascribe to a single biological mechanism based on these data.

The results might be surprising, since identified iatrogenic events related to surgery appear to be very rare. Surveillance since 1993 by 11 countries at the EURO-CJD consortium includes data on more than 6000 sCJD cases (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/genetic.htm>). The number of iatrogenic cases related to surgery are 53 assigned to dura mater, two to corneal implants and nil to neurosurgery. However, routine surveillance data will usually not recognise surgical risk exposures for iatrogenic CJD other than grafts. Reasons to explain this might be: (1) the overwhelming difference in annual cohort size, that is >100 000 surgical in-patients per million in Sweden 2004 (<http://192.137.163.40/epcfs/index.asp?modul=oep>), versus approximately 200 dura mater grafts per million in the 1990s in

Table 5 Complementary analyses by risk level

Time window	Subject	Putative risk categories after reclassification					
		Unexposed*	High risk	Lower risk	Lowest risk	No risk or not reclassified	
		n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Time window 1 (≥ 15 years)	Cases	114 (68.3)	0 (0.0)	47 (28.1)		1 (0.6)	
	MC	642 (76.9)	2 (0.2)	132 (15.8)	2.13 (1.39 to 3.25)	52 (6.2)	0.59 (0.22 to 1.55)
	UMC	1703 (76.6)	6 (0.3)	378 (17.0)	2.05 (1.42 to 2.96)	117 (5.3)	0.67 (0.26 to 1.72)
Time window 2 (5–14 years)	Cases	117 (70.1)	3 (1.8)	34 (20.4)		7 (4.2)	
	MC	571 (68.4)	8 (1.0)	188 (22.5)	0.88 (0.59 to 1.33)	48 (5.7)	0.71 (0.31 to 1.61)
	UMC	1512 (68.0)	11 (0.5)	531 (23.9)	0.83 (0.56 to 1.24)	123 (5.5)	0.76 (0.34 to 1.69)
Time window 3 (1–4 years)	Cases	136 (81.4)	1 (0.6)	22 (13.2)		7 (4.2)	
	MC	692 (82.9)	3 (0.4)	104 (12.5)	1.07 (0.66 to 1.76)	21 (2.5)	1.70 (0.72 to 4.01)
	UMC	1831 (82.3)	12 (0.5)	281 (12.6)	0.89 (0.55 to 1.43)	59 (2.7)	1.46 (0.65 to 3.26)

OR for comparisons with unmatched controls (UMC) was adjusted by age, sex and country.

*Reference category. No registered surgery. MC, matched controls.

Japan⁴⁵; (2) the comparatively large attrition by low survival of neurosurgical and dura mater grafted cohorts^{45–47}; (3) surveillance encompasses the end of the iCJD epidemic⁴⁸; (4) large differences in duration of incubation periods, mean 11 years for iCJD by dura mater reduce differences in cumulative risk⁴⁸; (5) similar genetic susceptibility might be a strong determinant of surgical risk linked or not to grafts, and is shared by iCJD and sCJD as shown by homozygosity at codon 129^{48 49} but can be interpreted in different ways. CJD surveillance captures epidemiologically compelling evidences required for correct CJD diagnosis; the OR for exposure to cadaveric dura mater for CDJ in Japan⁵⁰ was 32.5 95% CI (2.6 to infinity). Our three cases with history of retina surgery were first discharged with CJD diagnosis from three different hospitals, at different years, in two countries, and most probably diagnosed by different clinicians. Views for iCJD from surveillance and results of this study are perhaps not so difficult to reconcile when biology, diagnosis, epidemiology and public-health practice⁵¹ are simultaneously considered.

The potential applicability of results in prevention is complex. Cautiousness might be recommended for planning of surgical interventions for patients where CJD diagnosis has been considered, and for decontamination and quarantining of such surgical instruments, avoiding reuse during the interval CJD diagnosis has not been excluded. Established instrument-quarantining, -tracking, -cleaning and prion-disinfection policies, which generally target infrequent procedures, such as neurosurgery and ophthalmological, spine and ear surgery,^{38 52} are based on decontamination of remnants and applied to surgical activity defined by the type of surgeon, that is, by body-system group. Current sterilisation procedures undertaken in hospitals for delicate instrumentation are insufficient to ensure total removal of infectious prion protein, and carriers of infective prions are difficult to detect.^{52 53} Extension of such measures, after appropriate assessment, to instruments contacting or potentially contacting veins, female genital organs, peritoneal cavity, peripheral nerves and muscle could be a priority. In addition, new decontamination procedures⁵⁴ may have a wider-than-expected field of application.

To sum up, these results suggest that surgery constitutes a risk factor for sCJD, acting with long incubation periods, and less frequently with shorter latencies when the central- or peripheral nervous system as well as skeletal muscle are implicated. In addition, results are in concordance with animal models of experimental prion transmission through various routes of inoculation that may mimic accidentally transmitted CJD, and might have implications for prevention of CJD spread in medical settings.

Acknowledgements

EUROSURGYCJD group members. Danish team: G Falkenhorst, H Laursen, K Mølbak. Finnish team: J Kovanen. Swedish team: M Cruz, Å Siden. Spanish team: J Almazán, MJ Bleda, M Calero, I Mahillo, P Martínez-Martín, J de Pedro-Cuesta (coordinator), A Rábano. The EUROSURGYCJD group members are grateful: to M Pocchiarri, Italy, for contributing to this proposal in respect of the biological plausibility of surgical transmission of prion disorders; to P Sanchez-Juan, Spain, for criticism; and to M Löfdahl (Swedish CJD Surveillance Unit), C-L Spetz, L Forsberg (Socialstyrelsen) and L Caderius (Population Statistics), Sweden, for their help with data collection.

Funding Funding was obtained from The Research Commission EU, Concerted Action QLRG3-CT-2002-81223, NEUROPRION, and the Spanish RECSP C03-09, CIEN C03-06 and CIBERNED networks.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics approval was provided by the Danish Data Protection Agency (record No 2003-41-3104) and Karolinska Institute Ethics Committee (South; report No 452/02).

Research paper

Contributors JdP-C has full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Preliminary results were presented at the EUROCD/NEUROCD Public Health EU Meeting, held in Paris on 5 December 2006.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Kondo K, Kuroiwa Y. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982;**11**:377-81.
- Davanipour Z, Alter M, Sobel E, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985;**35**:1483-6.
- Harries-Jones R, Knight RSG, Will RG, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:1113-19.
- van Duyn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet* 1998;**351**:1081-5.
- Zerr I, Brandel J-P, Masullo C, et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000;**53**:747-54.
- Collins S, Law MG, Fletcher A, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;**353**:69.
- Ward HJT, Everington D, Croes EA, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002;**59**:543-8.
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008;**63**:347-54.
- Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, et al. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology* 2008;**31**:229-40.
- Riegger J, Stoeck K, Amsler L, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. *BMC Public Health* 2009;**9**:18.
- Hamaguchi T, Noguchi-Sinohara E, Nozaki I, et al. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**:265-71.
- S-Juan P, Ward HJ, De Silva R, et al. Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Ophthalmol* 2004;**88**:446-9.
- Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996;**46**:1287-91.
- Barash JA, Johnson BT, Gregorio I. Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:212-18.
- Ward H, Knight R. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology* 2008;**31**:241-2.
- CJD UK Incidents Panel. Management of possible exposure to CJD through medical procedures: a consultation paper. London: Department of Health Publications, 2001:11-27.
- de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Rábano A, et al. Classification of surgical procedures for epidemiologic assessment of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease transmission by surgery. *Eur J Epidemiology* 2006;**21**:595-604.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;**55**:811-15.
- Klassifikation av operationer, 6:e upplagan. Socialstyrelsen. Norstedts T. Stockholm, 1993.
- Operations og Behandlings-Klassifikation, 3 udgave. Sundhedsstyrelsen, Copenhagen. Munksgaard, 1988.
- Nordic Medico Statistical Committee N. NOMESCO classification of surgical procedures. Copenhagen: NOTEX, 2003.
- Rábano A, de Pedro-Cuesta J, Mølbak K, et al. Tissue classification for the epidemiologic assessment of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A proposal on hypothetical risk levels. *BMC Public Health* 2005;**5**:9.
- Rothman KJ, Greenland S, Last TL. *Modern epidemiology*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:234-7.
- Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does non-differential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990;**132**:746-8.
- Health Technology and Pharmaceuticals Cluster W. WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies I relation to biological and pharmaceutical products. *WHO/BCT/QSD/03.01*, 1-26 2003.
- Kimberlin RH, Walker CA. Pathogenesis of scrapie (strain 263K) in hamsters infected intracerebrally, intraperitoneally or intraocularly. *J Gen Virol* 1986;**67**:255-63.
- Race R, Oldstone M, Chesebro B. Entry versus blockade of brain infection following oral or intraperitoneal scrapie administration: role of prion protein expression in peripheral nerves and spleen. *J Virol* 2000;**74**:828-33.
- Bradley R. Animal prion diseases. In: prion diseases. In: Collinge J, Palmer MS, eds. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Scott JR, Foster JD, Fraser H. Conjunctival instillation of scrapie in mice can produce disease. *Vet Microbiol* 1993;**34**:305-9.
- Fraser H. Neuronal spread of scrapie agent and targeting of lesions within the retino-tectal pathway. *Nature* 1982;**295**:149-50.
- Brandner S, et al. Normal host prion protein (PrP^C) is required for scrapie spread within the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:13148-51.
- Beekes M, McBride PA, Baldauf E. Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *J Gen Virol* 1998;**79**:601-7.
- Aguzzi A, Calella M. Prions: Protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 2009;**89**:1105-52.
- Bartz JC, Dejoia C, Tucker T, et al. Extraneural prion neuroinvasion without lymphoreticular system infection. *J Virol* 2005;**79**:11858-63.
- Kimberlin RH, Hall SM, Walker CA. Pathogenesis of mouse scrapie. Evidence for direct neural spread of infection to the CNS after injection of sciatic nerve. *J Neurol Sci* 1983;**61**:315-25.
- Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, et al. Coronary artery bypass grafting is not a risk factor for dementia or Alzheimer disease. *Neurology* 2005;**65**:986-90.
- Riggs JE, Moudgil SS, Hobbs GR. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusions: a meta-analysis of case-control studies. *Mil Med* 2001;**166**:1057-8.
- Garske T, Ward HT, Clarke P, et al. Factors determining the potential for onward transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J R Soc Interface* 2006;**3**:757-66.
- Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* 2007;**13**(Suppl 5):33-40.
- Llewellyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;**363**:417-21.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;**364**:527-9.
- Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:906-19.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;**368**:2061-7.
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006;**59**:111-20.
- Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology* 1999;**53**:218-20.
- Martinez-Lage JF, Poza M, Brown P, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Neurocirugía: una revisión de riesgos y medidas de prevención. *Neurocirugía* 1997;**8**:284-93.
- Bird SM, Merrill EL, Ward HJ, et al. Survival and re-operation rates after neurosurgical procedures in Scotland: implications for targeted surveillance of sub-clinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology* 2009;**33**:1-11.
- Brown P, Brandel JP, Preese M, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. *Neurology* 2006;**67**:389-93.
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 2005;**118**:166-74.
- Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, et al. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol* 2000;**10**:399-402.
- Lenglet A, Hernández Pezzi G. Comparison of the European Union Disease Surveillance Networks' websites. *Euro Surveill* 2006;**11**:ii625.
- Yan Z, Stitz L, Heeg P, et al. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: a model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:280-3.
- Baxter RL, Baxter HC, Campbell GA, et al. Quantitative analysis of residual protein contamination on reprocessed surgical instruments. *J Hosp Infect* 2006;**63**:439-44.
- Lemmer K, Mielke M, Kratzel C, et al. Decontamination of surgical instruments from prions. II. In vivo findings with a model system for testing the removal of scrapie infectivity from steel surfaces. *J Gen Virol* 2008;**89**:348-58.

Late-in-life surgery associated with Creutzfeldt-Jakob disease: methodological approach for development of Public Health and Clinical Guidance.

Cruz M,¹ Mahillo-Fernandez I,² Rábano A,³ Siden A,¹ Calero M,⁴ Laursen H,⁵ Mølbak K,⁶ Almazán J,² de Pedro-Cuesta J,² on behalf of the EUROSURGYCJD Research Group.

¹MC and AS, Department of Clinical Neurosciences, Neurology Division, Karolinska Institutet, SE-141 86 Stockholm, Sweden.

²JPC, JA and IM, Department of Applied Epidemiology. National Center for Epidemiology. Carlos III Institute of Health and Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (*Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas - CIBERNED*), C/ Sinesio Delgado 6. 28029 Madrid. Spain.

³AR Neuropathology Laboratory, Alzheimer's Disease Center, Reina Sofia Foundation and Carlos II Institute of Health. Valderrebollo 5, 28031, Madrid. Spain.

⁴MC Department of Spongiform Encephalopathies. National Microbiology Center. Carlos III Institute of Public Health and CIBERNED. Ctra. Majadahonda-Pozuelo, Km. 2,200. 28220 Majadahonda. Spain

⁵HL, Neuropathology Laboratory, 6301. H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej, 9. DK-2100 Copenhagen. Denmark.

⁶KM, GF, Department of Epidemiology, Statens Serum Institut. Artillerivej, 5, DK-2300 Copenhagen. Denmark.

Keywords: etiology, care, Creutzfeldt-Jakob Disease, epidemiology, guidelines, methods, safety, surgical procedures

Word count

Abstract: 209

Manuscript: 3878

SUMMARY

Background: Within the framework of an outline of a proposed rationale for potential preventive presurgical-intervention guidance, specific surgical procedures associated with clinical onset of CJD were identified. **Methods:** Data on hospital discharges and surgical procedures were obtained from Danish and Swedish national in-patient hospital registries for 167 sCJD cases, onset 1987-2003, and for 835 matched and 2,224 unmatched population controls. Surgery was allocated to reported

life-time periods, and frequencies were compared using logistic regression.

Results: In the year preceding clinical onset, persons with sCJD underwent a statistically significant higher number of minor surgical interventions, OR with 95%CI, 17.50 (3.64–84.24) and about three times the number of digestive tract endoscopies and gastrointestinal operations than did unmatched controls. Differences increased during the clinical period, with statistically significant higher frequencies for both endoscopies and minor surgery, 13.91 (5.87–32.95), and for main surgical procedures, 2.10 (1.00–4.39), particularly neurosurgery, 19.40 (2.22–168.34), gastrointestinal surgery, 6.00

(1.83–19.66), and surgery contacting skeletal muscle. Comparisons with matched controls yielded similar results, with a clustering towards clinical onset. *Conclusions:* These results confirm that surgery is associated with sCJD,

Background

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a neurodegenerative disease, with deposition of a pathological isoform (termed PrP^{Sc}) of the normal cellular prion protein (PrP^C). CJD exists in three forms, namely: sporadic (sCJD), of unknown etiology; acquired, whether variant (vCJD) or iatrogenic (iCJD); and caused by mutations in the gene encoding PrP [1]. Surgical transmission of CJD by tainted instruments has been experimentally demonstrated [2], and exposure to neurosurgical instruments recently used on a patient with CJD or incubating the disease constitutes a diagnostic criterion of iCJD in surveillance (<http://www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm>). vCJD has been linked to both dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy (BSE) and transfusion of blood from infected donors [3-5] but not to general or dental surgery [4;6]; the biological plausibility of its transmission by surgery, and by neurosurgery in particular, is still being considered [7]. Insofar as sCJD is concerned, there is increasing, yet limited, epidemiological evidence of significant etiological links to: general surgery [8;9], with long incubation periods [9]; surgery of retina and peripheral nerves after shorter incubation intervals [10]; and recently, blood transfusion connected to surgery after a >10-year lag [11].

particularly just before or after clinical onset. Selective planning of surgery to be performed on such patients might be feasible.

State-of-the-art guidelines in EU Member States

Recommendations for prevention of CJD transmission in medical settings may correspond either to public health guidelines, e.g., for blood donor deferral or instrument decontamination procedures, or to clinical guidelines, more oriented towards supporting decision-making by clinicians and surgeons. A recent report shows that a majority of EU Member States had official guidelines that included specific preventive measures covering situations where symptomatic and asymptomatic CJD patients or persons at potentially higher risk of CJD had to undergo surgery [12]. These included written advice for single-use equipment, destruction of contaminated equipment, decontamination of reusable instruments, use of protective clothing, storing and quarantining surgical instruments, as well as organizational recommendations. However, the report suggests that, should the new risk factors for sCJD be confirmed [8-11], further guidance will be needed [12].

Rationale for guideline development

Algorithms used for planning any type of surgery having the potential to contaminate instruments, incorporate the following two main variables: 1) patient infectious risk level, based on personal assessment, e.g., patients with *PRNP* mutations or family history of CJD, or cases

where diagnosis of sCJD has been considered due to clinical symptoms; and, 2) the putative contaminating power of the planned procedure, extrapolated from the infectivity level assigned to tissues to be contacted by reusable instruments [12;13]. In general, high-risk surgical procedures (SPs) encompass ophthalmological and neurosurgical SPs. Any potential change in SP assignment to SP risk-level categories would require theoretical and empirical motivation.

Required epidemiologic data for SP assessment

Traditionally, assessment of CJD transmission risk levels for specific neurosurgical and ophthalmological procedures has been based on case reports and experimental data rather than on epidemiological associations. Proposed preventive measures in some EU Member States have addressed surgery to be undergone by patients with CJD early in the clinical period or "at risk of sCJD or vCJD" for SPs traditionally rated as high-risk, i.e., neurosurgical, ophthalmological and, in the specific case of vCJD, dental treatment, use of endodontic reamers, endoscopes in contact with nasal cavity, and maxillofacial surgery [12]. Attempts have been made to identify types of high-risk surgery that are more frequently performed at advanced incubation or after clinical onset of CJD, when tainted instrument infectivity can be higher. For instance, when compared to surgery on controls, statistically significant excess frequencies have been reported for coronary surgery in Denmark and Sweden, and for unspecified surgery at ≤ 6 years in Germany, where an odds ratio (OR) of 6.97

(95% confidence interval (CI) 0.76–329.2) at <6 -month lag from date of disease onset has also been found [9;14]. In Japan, 4.5% of 760 sCJD patients underwent surgery before diagnosis and during the early clinical period; these procedures were neurological and ophthalmological in 0.8% and 1.8% of such patients, respectively [15]. It would seem that in the UK, ophthalmological surgery was performed at a higher than expected frequency during the early clinical period of CJD [16].

Study purpose

This study sought to outline principles which would be potentially useful for drawing up guidelines to prevent sCJD transmission, and describe surgical late-in-life experience of sCJD that would enable identification of the characteristics of SPs to which recommendations could be applied. At the present time, the finer details of the rationale lie outside the scope of this study.

METHODS

Outline of guidance

The rationale for prevention outlined in Figures 1-3 combines the abovementioned two patient- and SP-related variables, by adding a third patient-SP interaction factor. This factor seeks to identify a clinical situation, in which the intervention indicated corresponds to a category of SP more frequently conducted on CJD patients during the latter part of the incubation period or early clinical stage, at a time when the potential infectivity of reusable surgical instruments ought to be highest. There is considerable laboratory evidence to support such high infectivity, e.g., inoculum infectivity in experimental transmission of BSE and scrapie increased with the

progression of the infecting animal's incubation period [17-20]. As indicated above, however, the association between specific SPs and CJD onset has not been clearly quantified epidemiologically. The effectiveness of any guideline in terms of accurately identifying and appropriately managing such patient-SP events would first depend on the use of suitable pattern-recognition criteria for high-risk events, defined in theory by: a) a combination of patient clinical characteristics; b) the presence of an SP among those listed in WHO-tissue and ad-hoc SP tables as having an excess risk of CJD; and c) any SP identified from among those more frequently performed during late incubation or early clinical periods of CJD. Such ad-hoc SP tables and epidemiological criteria remain to be developed in future guideline work.

The impact of decision-making, using 3-factor algorithms based on the theory proposed in Figures 1-3 and Table I, would likely be highest if applied to SPs, denoted as B2, i.e., *Lower-risk* SPs in STEP II, indicated for situations denoted here as patient-SP events to be retrospectively identified as $A1 \cap B2$. The features of such SPs, namely, body-system group or rubric, and association defined by OR, could subsequently be integrated into recommendations for managing $Ai \cap B2$ events, particularly in cases where family antecedents or biological markers of CJD risk were lacking, i.e., situations denoted as $A5 \cap B2$ and, possibly, $A6 \cap B2$.

Detection of non-random, joint events in which A_i may represent presence of CJD infectivity

Probabilities in Figure 2, when corresponding to independent A and B events, are as follows:

$P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$ for joint probability (two events in conjunction) and $P(B | A) = P(B)$ for conditional probability, such that

$$P(B | A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)}$$

Any situation in which $P(B)$ proved to be higher when CJD was present $P(B2 | A1)$ than when it was absent, i.e., controls among randomly chosen controls $P(B2 | A7)$, would be determined by presence of B2 SPs, namely, $P(B2 | A1) > P(B2 | A7)$ or $\frac{P(B2 | A1)}{P(B2 | A7)} > 1$.

Assuming that probabilities could correspond to incidences, joint events characterized by $\frac{P(B2 | A1)}{P(B2 | A7)} > 1$ excess

risk would be quantified by the odds ratio using logistic models.

Study design

Since this was viewed as a cross-sectional observation, a reported case-control design was adopted (see references 5 and 7 for details), including 167 probable or definite sCJD cases residing in Denmark or Sweden and fulfilling established EuroCJD diagnostic criteria [21], with clinical onset during the period 1987-2003. Two sets of randomly chosen population controls were included, i.e., 835 matched control (MCs, 5:1 by gender, year, month of birth, and municipality of residence at death of the corresponding case), and 2,224

unmatched controls (UMCs). For the purposes of delimiting lifetime intervals, late-in-life surgical history for cases and standard lifetime surgical history for controls, two time-windows (TWs) were defined using two operational dates, namely, date of death and date of clinical onset for cases, and the corresponding index dates, denoted index dates 1 and 2 (ID-1 and ID-2), for controls [9]. TW-4 covered the 1-year period preceding operational disease onset or ID-2. TW-5 encompassed the interval between date of operational disease onset and death in cases, and the corresponding period with the same mean duration, from ID-2 to ID-1, in controls.

Exposure ascertainment

For cases and controls, data on past hospital discharges [diagnoses, SP codes, and dates of admission and discharge] were obtained from the National Hospital In-patient Registers in Sweden and Denmark, and using discharge dates and personal identifiers, were then blindly allocated to subjects' case or control status, one of the two TWs, and the two pooled TWs,. SP codes were first categorized according to Swedish, Danish, and Nordic (NOMESCO-NCSP) SP classifications (for details see [9]). Codes describing procedures that were not strictly surgical, e.g., delivery, and non-specific codes, e.g., "investigative procedures connected with surgery", were omitted. The overall selected surgical experience of cases and controls captured by the present study corresponded to 598 repeated and unrepeated, and 335 distinct SP codes

associated with 364 registered discharges during TWs 4 and 5.

The abovementioned 598 SPs were subsequently categorized into two major groups [9], namely, "main surgical procedures" and "subsidiary procedures". The latter was a heterogeneous category, which included transluminal endoscopies, with or without biopsy, and minor invasive procedures (such as punctures, needle aspiration or biopsy, and superficial incisions) that, in general, were systematically included in the SP-classification chapters for "minor surgical procedures". A few registered codes corresponding to blood transfusions in Denmark were dropped from the group of procedures studied. In order to obtain a picture of potential tissue remnants adhering to surgical instruments deemed to be reusable, "main surgical procedures" were reclassified by contacted tissue or structure using a reported method [22;23]. Endoscopies and minor surgical procedures were not reclassified.

An individual was deemed to be exposed to a specific type of surgery defined by body-system group or tissue/structure, during a specific window, when at least one hospital department discharge associated with at least one such surgical code under study was found at a date lying within the designated time interval, with surgical history in any other window being disregarded.

Data-analysis

We quantified associations between subclinical or clinically manifested sCJD and specific categories of SP, using the odds ratio which, for infrequent exposures,

approximately represents the ratio of the proportion of cases undergoing surgery to that of controls during an identical, mean, overall life-time interval. Statistical methods pertaining to the design of variables, latency intervals, multivariate models and procedures for calculation of 95% CIs replicated those used in earlier analyses [9;10]. Exposure, on the other hand, was taken as a binary variable only, i.e., exposed/unexposed. The study was formally notified to the Danish Data Protection Agency (record no. 2003-41-3104) and approved by the Karolinska Institute Ethics Committee (South; report no. 452/02).

RESULTS

The figures for repeated or unrepeated SPs associated with discharges during separate time-windows were as follows: 1) 36 for cases, 91 for MCs and 276 for UMCs, during TW-4; and, 2) 38 for cases, 56 for MCs and 101 for UMCs during TW-5. The distribution of the 598 SPs by body-system group and case-control status is depicted in Figure 4, which shows higher frequencies of minor and digestive system surgery among cases.

Table II shows the ORs for main and subsidiary SPs registered at discharge during TWs 4 and 5, both separately and pooled. Compared to MCs, cases in TW-4 registered statistically significant higher frequencies for subsidiary procedures, ORs and 95%CI 8.06 (3.15–20.63), but not for main procedures targeting all body systems, 1.71 (0.92–3.27). Findings from comparisons with UMCs were similar. During TW-5, differences increased, with

cases displaying statistically significant higher frequencies for endoscopies and minor surgery, 13.91 (5.87–32.95), as well as for main procedures, 2.10 (1.00–4.39), than did MCs, with these figures being almost twice as high as those for UMCs. The overall pattern of late-in-life invasive or potentially invasive medical procedures in persons with diagnosed or undiagnosed sCJD in TWs 4 and 5, corresponds to an at least 2-fold frequency of main SPs and a 12-fold frequency of subsidiary examinations.

Patterns of surgical activity undergone by cases and controls are shown in Table III with a breakdown by body-system group. Compared to MCs, persons with sCJD in TW-4 underwent: a 20-fold higher frequency of minor surgical interventions, 17.50 (3.64–84.24); a statistically significant 3 to 4-fold higher frequency of endoscopic examinations and digestive-system surgery, with similar figures for comparisons with UMCs; and, in general, a trend-pattern of OR >1 for each SP group under study. The highest of the statistically non-significant differences was seen for surgery of heart and major vessels, OR 5.75 and 95%CI (0.76–31.7), when compared to UMCs. For TW-5, differences between cases and controls increased, with the highest differences being for minor surgery and neurosurgery (the latter based on two exposed cases), OR 95%CI 165.1 (44.84–1,070) and 19.40 (2.03–15.94) respectively, and lower, albeit also significant, differences for gastrointestinal surgery, 6.01 (2.03–15.94), vis-à-vis UMCs. Based on lower numbers when compared to MCs, statistically significant, similar differences

were seen for minor and gastrointestinal surgery.

Despite being small, absolute numbers and groups shown in the columns of Table III reveal surgical patterns for cases and controls. During TW-4, main SP exposures were similar, with two out of three of the most frequent invasive exposures corresponding to surgery on digestive, urinary or genital organs, 11/14 for cases and 19/28 for MCs. In TW-5, surgery undergone by cases appeared to differ, in that two out of three main SP exposures (6+2)/11 corresponded to surgery of digestive and nervous systems, and minor surgery, with 18 exposed persons, dominated the scene. Gastrointestinal surgery accounted for 12/25, i.e., approximately half of all main SP exposures undergone by cases during TWs 4 and 5.

The tissue/structure-related pattern of associations is set out in Table IV. No significant differences with MCs were observed in TW-4, except for "other tissues". Higher frequencies of invasive procedures were seen in TW-5 for sCJD patients, with differences resulting from comparisons with UMCs proving statistically significant: OR 95%CI for SP contacting brain or dura mater, 36.35 (1.86–711.57) each; and, based on the same controls, skeletal muscle, 2.76 (1.11–6.89), and peritoneum 5.50 (2.07–14.66).

Table V lists the types of intervention undergone by sCJD patients for which significant excess risk was observed in TW-4 or TW-5. Insofar as main SPs were concerned, cases in TW-4 registered a high number and a considerable range of gastrointestinal interventions, as well as

gynecological and urological procedures, with coronary surgery being undergone by the two cases for whom surgery of heart and major vessels had been recorded. During the clinical period, in contrast, main SPs displayed a distinct, more uniform pattern, with percutaneous gastrostomy proving the most frequent intervention and neurosurgical interventions, craniotomy/biopsy and ventriculostomy being recorded in different patients. SP patterns in TWs 4 and 5 also differed by contacted tissue/structure, with "other tissues" in TW-4 and "skeletal muscle", "peritoneum", "brain" and "dura mater" in TW-5 being the most representative features. Patterns were rather similar for subsidiary procedures, such as transluminal endoscopies exploring the digestive and urinary systems, and in the case of Sweden alone, mainly lumbar punctures.

Figure 5 depicts the quarterly distribution of surgical discharges for main and subsidiary procedures undergone by cases and MCs in TW-4. Twenty discharges of cases and 75 discharges of MCs were associated with main SPs, with heterogeneity tests $p=0.033$ and $p=0.097$, respectively. Sixteen discharges associated with subsidiary procedures were observed for each group, with heterogeneity significance (X^2 test) being $p=0.000$ for cases and $p=0.788$ for MCs. Discharges connected with main and subsidiary procedures clustered towards onset in cases but not towards ID-2 in MCs. No clear patterns were seen for distribution by quartiles in TW-5 (data not shown).

DISCUSSION

Clinical guidance together with increasing use of disposable surgical instruments, control of inadvertent migration of potentially tainted instruments between sets, and improvement of the processing and decontamination cycle, are arguably the most important preventive measures to minimize potential CJD transmission by invasive medical procedures. This study shows that patients with sCJD in the clinical stage, TW-5, undergo a considerably high frequency of main SPs, for the most part neurosurgical and gastrointestinal, and minor SPs in particular, mostly in the form of lumbar punctures. It also suggests that, prior to documented clinical onset, TW-4, subsidiary procedures such as lumbar punctures and endoscopies, particularly of the digestive tract, as well as gastrointestinal surgery and a miscellaneous group of main SPs, may occur at a higher than expected frequency for individuals who will develop sCJD. Identification of such potentially higher-risk events might well constitute a priority in clinical settings. Evidence-based guidance development will require consideration of multiple aspects of the potential transmission process and impact of preventive measures.

While the present study is unique in its use of registry-based assessment of surgical histories, randomly chosen controls and accurate life-time measurement, its limitations include a lack of access to hospital surgical records -offset in part by the high validity of registered SPs-[24] and exclusion of out-patient surgery. Lack of data on surgical judgment and neurological diagnostic processes hampers assessment

of surgical indication and preventive measures taken. Case-selection and differential SP registration are unlikely [9].

Lumbar punctures and gastrostomy form part of the routine diagnosis and care of demented patients in both countries. Their presence in TW-4 casts serious doubts on the accuracy of the operational time point of clinical onset of sCJD, indicating that both the onset of clinical manifestations and the neurological or medical examinations predated the operational date of clinical onset adopted. As a consequence, our results may have overestimated differences between cases and controls in TW-4 and underestimated those in TW-5, particularly as regards endoscopies, lumbar punctures and digestive system surgery, which constitute a shared pattern. In practice, this would mean that surgery undergone prior to clinical onset would be reduced to almost expected levels vis-à-vis rates in controls, and that the excess medical procedures and identification of high-risk predictors would be ascribed to the early clinical period. Laske *et al* reported statistically non-significant ORs of 6.97 and 3.39 for surgery up to 0.5 and 1 years prior to clinical onset [14].

Only one patient in TW-4 and none in TW-5 underwent ophthalmological surgery, thereby differing from the higher frequencies suggested by British and Japanese studies [15;16]. It is difficult to establish whether this negative finding is due to our study's comparatively lower statistical power or to high clinical standards aimed at avoiding unnecessary interventions in cases where both cataract

and cortical visual symptoms are possibly present at clinical onset of CJD. Of 958 registered sCJD patients in Spain, four experienced fractures a few months prior to notification. The excess of gastrointestinal surgery in TW-5 can be presumed to be mainly related to care, which, in TW-4, might in part be attributable to sCJD-related complaints that may either have unveiled other ailments or, alternatively, misled clinicians facing a patient who might not have been cognitively intact before sCJD diagnosis. Interestingly, Laske *et al* deemed surgery and other stressful events to be a trigger of sCJD clinical onset within six months [14].

The statistically non-significant high frequency of coronary surgery in TW-4 is a particularly interesting finding, since the only statistical significant association for specific body systems observed during the nine years preceding onset/ID-2, OR 2.03 and 2.58 as compared to MCs and UMCs respectively, and at >1 year before onset/ID-2, was surgery of heart and major vessels, i.e., coronary surgery [9]. The recalculated figures for TWs 3 and 4, i.e., the 10-year period, using a binary variable for exposure, were OR 95%CI, 2.27 (1.03–5.02) and 3.30 (1.42–7.00), when compared to MCs and UMCs respectively. Since approximately 5%-10% of sCJD patients may have undergone coronary surgery, our results would suggest that coronary surgery is more frequently conducted within five years of sCJD onset, adding further fuel to the debate on reuse of angioplasty catheters [25;26].

In Denmark and Sweden, digestive tract and peripheral vessel surgery and

interventions pertaining to peritoneum, skeletal muscle and "other tissues" constituted risk factors for sCJD, when conducted at considerable lags [9]. Furthermore, the results show that most are also associated with sCJD after clinical onset. Gastrointestinal and orthopedic SPs undertaken at end of life in persons with sCJD might generate infective remnants of skeletal muscle, "other tissues" and abdominal structures adhering to instruments, consistent both with the "lower" infectivity level assigned to such tissue by the WHO tissue infectivity tables [23] and with results of the abovementioned experimental observations [17-20]. Accordingly, warnings proposed for neurosurgical procedures in general, and for ophthalmological SPs in Japan and the UK in particular [15;16], may also apply to procedures overrepresented late in life among individuals with sCJD. To recapitulate, experimental, clinical and epidemiological observations would support the notion that algorithms designed to assess risk when planning surgical interventions in some EU Member States should include neurosurgical, ophthalmological and gastrointestinal procedures among those with higher infective potential.

The results of this and two earlier studies [9;10] cover all in-patient registered surgery undergone by persons with sCJD in Denmark and Sweden, and enable an overall picture to be formed of the relationship between surgery and sCJD since the early 1970s, which could well be valid for populations across the industrial world. Surgery is, in general, only directly

associated with the disorder, and displays the following three, principal, etiologically different patterns: 1) surgery potentially causing sCJD, mainly conducted 20 or more years before disease onset; 2) surgery potentially or definitely caused by sCJD, mainly conducted at some point, early or otherwise, during the clinical course of the disease; and, 3) coronary surgery conducted in the 10 years preceding onset, which we contend represents a confounding effect of vascular risk factors acting concurrently as a cause of both coronary arteriosclerosis and sCJD. Subject to confirmation being obtained from independent studies, all three types of associations raise points relevant for designing specific guidelines for the prevention of sCJD transmission in medical settings. Study results coupled with patients' clinical assessment may thus serve to identify situations in which surgical indication calls for specific planning of the intervention and instrument processing, i.e., drawing up specific recommendations for clinicians' guidance.

In surgical practice, national and local traditions vary. Our results may not necessarily mimic the findings of prior studies nor be replicated in studies pertaining to other countries or time intervals. Clinical guidance for prevention of CJD transmission in medical settings calls for the study of recent surgical practice in countries where application of the relevant recommendations is envisaged, as well as analysis of temporarily overlooked yet relevant A \cap B events, denoted as incidents *a posteriori*. Indeed, vCJD-related incidents have been given considerable attention in

the UK from 1996 onwards (<http://www.hpa.org.uk>). Incident assessment and management constitutes a distinct, mixed (clinical and public health) element of guidance for CJD prevention.

To sum up, in persons with sCJD certain types of end-of-life surgical interventions and medical examinations tend to be particularly frequent, e.g., digestive tract endoscopies, abdominal surgery and, possibly, surgery of nervous system, bone and coronary vessels. Their nature and indication -both possibly disease-related if close to onset or fully determined by subsequent care- should be further investigated using clinical records, with the aim of avoiding unnecessary procedures and planning interventions in accordance with evidence-based rules for the prevention of a potential CJD induction in medical settings.

Acknowledgments

The EUROSURGYCJD group members are grateful to: Margareta Löfdahl (Swedish CJD Surveillance Unit), Curt-Lennar Spetz, Leif Forsberg (Socialstyrelsen) and Lars Caderius (Population Statistics), Sweden, for help with data-collection; and Enrique Alcalde and Maria Ruiz for support with comments, editing and graphs. Funding was obtained from The EU Research Commission's Concerted Action QLRG3-CT-2002-81223, and the Spanish RECSP (*Red Española de Centros de Salud Pública*) C03-09, CIEN (*Centro de Investigaciones de Enfermedades Neurológicas*) C03-06 and CIBERNED (*Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades*

Neurodegenerativas) networks. Ethical evaluation was cleared by the KI Forskningsetikkommittee Syd on December 2, 2002 (Dnr 452/02).

EUROSURGYCJD group members.
Spanish team: Javier ALMAZÁN, María J.

BLEDA, Miguel CALERO, Ignacio MAHILLO, Pablo MARTÍNEZ-MARTÍN, Jesús de PEDRO-CUESTA (coordinator), Alberto RÁBANO. Danish team: Gerhard FALKENHÖRST, Henning LAURSEN, Kåre MØLBACK. Finnish team: Jussi KOVANEN. Swedish team: Mabel CRUZ, Åke SIDEN.

References

- (1) Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998 Jul;8(3):499-513.
- (2) Weissmann C, Enari M, Kohn PC, Rossi D, Flechsig E. Transmission of prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Dec 10;99 Suppl 4:16378-83.
- (3) Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997 Oct 2;389(6650):498-501.
- (4) Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S, et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006 Jan;59(1):111-20.
- (5) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004 Feb 7;363(9407):417-21.
- (6) Everington D, Smith AJ, Ward HJ, Letters S, Will RG, Bagg J. Dental treatment and risk of variant CJD--a case control study. *Br Dent J* 2007 Apr 28;202(8):E19-1.
- (7) Bird SM, Merrall EL, Ward HJ, Will RG. Survival and re-operation rates after neurosurgical procedures in Scotland: implications for targeted surveillance of sub-clinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology* 2009;33(1):1-11.
- (8) Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008 Mar;63(3):347-54.
- (9) Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Cruz M, Molbak K, Laursen H, et al. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology* 2008;31(4):229-40.
- (10) de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Rabano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Feb;82(2):204-12.
- (11) Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion* 2011 Jan 7.
- (12) Ruiz-Tovar M, de Pedro-Cuesta J, Smith A, Alonso C, Calero M, Pocchiari M, et al. Review of guidelines for prevention of Creutzfeldt-Jakob disease transmission in medical settings in EU member states and Norway. Stockholm: ECDC technical report 2011 2011 June [cited 2011 Jun 21]; Available from: URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106_TER_Review_of_guidelines_for_prevention_of%20CJD.pdf
- (13) WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO/EMP/QSM/2010.1. 2010.
- (14) Laske C, Gefeller O, Pfahlberg A, Zerr I, Schroter A, Poser S. The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: results of a German pilot case-control study. *Eur J Epidemiol* 1999 Aug;15(7):631-5.
- (15) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, et al. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2009 Feb;15(2):265-71.

- (16) Juan P, Ward HJ, De SR, Knight RS, Will RG. Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Ophthalmol* 2004 Apr;88(4):446-9.
- (17) Gravenor MB, Stallard N, Curnow R, McLean AR. Repeated challenge with prion disease: the risk of infection and impact on incubation period. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Sep 16;100(19):10960-5.
- (18) Wells GA, Spiropoulos J, Hawkins SA, Ryder SJ. Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle. *Vet Rec* 2005 Mar 26;156(13):401-7.
- (19) Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol* 2006 May;5(5):393-8.
- (20) Houston F, McCutcheon S, Goldmann W, Chong A, Foster J, Siso S, et al. Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep. *Blood* 2008 Dec 1;112(12):4739-45.
- (21) Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro CJ, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000 Sep 26;55(6):811-5.
- (22) Rabano A, de Pedro-Cuesta J, Molbak K, Siden A, Calero M, Laursen H. Tissue classification for the epidemiological assessment of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A proposal on hypothetical risk levels. *BMC Public Health* 2005 Jan 24;5:9.
- (23) de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Rabano A, Cruz M, Laursen H, Molbak K, et al. Classification of surgical procedures for epidemiologic assessment of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease transmission by surgery. *Eur J Epidemiol* 2006;21(8):595-604.
- (24) Thorsen G, Nikiforov O, Lynge Sandegaard J, Segadal L, Serden L, Virtanen M. Validity and comparability of Nordic hospital statistics on surgical procedures. *Health Statistics in the Nordic Countries 2000*. Copenhagen: 2002. p. 213-72.
- (25) Fagih B, Eisenberg MJ. Reuse of angioplasty catheters and risk of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am Heart J* 1999 Jun;137(6):1173-8.
- (26) Hailey D, Jacobs PD, Ries NM, Polisena J. Reuse of single use medical devices in Canada: clinical and economic outcomes, legal and ethical issues, and current hospital practice. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(4):430-6.

Figure 1. Basic components of a potential CJD transmission/induction process.

Figure 2. Probabilities of occurrence of different potential events associated with CJD transmission.

Figure 3. Outline rationale behind an algorithm for estimating infectivity risk potentially associated with tissue remnants adhered to reusable instruments in a specific clinical situation, as defined by patient characteristics and planned surgery: three-step assessment. Solid arrows indicate time; hollow arrows indicate information to be considered.

Figure 4. Percentage distributions of selected SP codes associated with surgical discharges during TWs 4 and 5, classified by case-control status, body system, and type of subsidiary procedure (n=598). SP categories yielding zero values are not shown.

Figure 5. Temporal distribution of hospital discharges associated with surgical interventions during TW-4, i.e., year preceding clinical onset in cases or ID-2 in matched controls: (a) for main surgical procedures; and (b) for discharges associated with endoscopies or minor surgical procedures.

Table I. Identification of basic information for algorithm building using three factors, potentially translated into criteria for action.

<p>FACTOR I. PATIENT TERM. Useful in STEPS I, II and III</p> <p>-Patient has been clinically diagnosed with sCJD, vCJD, gTSE or iCJD</p> <p>-Patient has not been diagnosed with CJD* but is potentially infective due to:</p> <p>a) subclinical CJD* not being excluded; b) possibility of existence of prodromal symptoms but no CJD* diagnosis suspected; c) his/her being a symptom-free carrier of a pathologic mutation of <i>PRNP</i>, having a family history of CJD or being "at risk of CJD*" for public health purposes; or d) CJD* diagnosis suspected owing to clinical symptoms.</p> <p>where, P= daily incidence of indicated SP among patient's age- and sex- group; and P' = prevalence of infective persons among groups (CJD diagnosed, a, b, c or d).</p> <p>FACTOR II. SP PUTATIVE RISK LEVEL AS A CAUSAL RISK FACTOR FOR A SPECIFIC CJD FORM, i.e., vCJD, sCJD or iCJD, AS DEFINED BY TISSUE CONTACTED (WHO INFECTIVITY TABLES AND SP-CLASSIFICATION PROCEDURE) AND EPIDEMIOLOGICALLY. Most useful in STEPS II and III.</p> <p>-Higher -Lower -Lowest</p> <p>Categories defined under a new etiological body-system SP classification where, P_n= daily incidence of the indicated SP among patient's age- and sex- group; and, P'= prevalence of infective persons among patient's group undergoing this procedure.</p> <p>FACTOR III. PATIENT/SP INTERACTION (SP WITH HIGHER THAN EXPECTED INCIDENCE LATE IN CJD COURSE).** To be applied for situation appraisal, STEP I.</p> <p>**SPs to be identified from associations reported by quality studies For SP categories defined under a body-system SP classification for use as a guide.</p> <p>A_n parameter >1 determined by the magnitude of OR>1** for the indicated SP group or rubric, on termination of incubation period among population converting to CJD* versus population controls.</p>	<p>Probability</p> <p>PxP'</p> <p>PxP'</p> <p>P₁xP' P₂xP' P₃xP'</p> <p>(P₂xP')x A₂ (P₃xP')x A₃</p>
--	--

- * Here CJD constitutes a generic term for different forms of acquired Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE)
- ** Generated in our study from persons who in fact converted to clinical sCJD in Denmark and Sweden in 1987-2003. In future, this will probably be based on ORs reported in meta-analyses.

Table II. Associations for main surgical and subsidiary procedures, for specific periods adjacent to clinical onset or ID-2, separately and combined.

Time window	Surgery under study	Subject	Unexposed	Exposed*	Surgery targeted by study OR (95% CI)
			No. (%)	No. (%)	
Time window 4	Main surgical procedures	Case	153 (91.6)	14 (8.4)	
		MC	793 (95.0)	42 (5.0)	1.71 (0.92–3.17)
		UMC	2,114 (95.1)	110 (4.9)	1.51 (0.80–2.64)
	Subsidiary procedures**	Case	155 (92.8)	12 (7.2)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	8.06 (3.15–20.63)
		UMC	2,193 (98.6)	31 (1.4)	4.78 (2.27–9.49)
Time window 5	Main surgical procedures	Case	156 (93.4)	11 (6.6)	
		MC	807 (96.6)	28 (3.4)	2.10 (1.00–4.39)
		UMC	2,175 (97.8)	49 (2.2)	3.14 (1.50–6.08)
	Subsidiary procedures	Case	147 (88.0)	20 (12.0)	
		MC	827 (99.0)	8 (1.0)	13.91 (5.87–32.95)
		UMC	2,213 (99.5)	11 (0.5)	28.52 (13.09–65.24)
Time windows 4 and 5 combined	Main surgical procedures	Case	143 (85.6)	24 (14.4)	
		MC	770 (92.2)	65 (7.8)	1.99 (1.21–3.30)
		UMC	2,071 (93.1)	153 (6.9)	2.05 (1.25–3.25)
	Subsidiary procedures	Case	137 (82.0)	30 (18.0)	
		MC	819 (98.1)	16 (1.9)	11.77 (6.00–23.06)
		UMC	2,184 (98.2)	40 (1.8)	11.94 (6.94–20.45)

- M. Matched control; UMC. Unmatched control
- ORs for comparisons with unmatched controls were adjusted for age, sex and country.
- * At least one registered procedure
- ** Endoscopies or minor surgery

Table III. Number of cases and controls, and associations for surgery by body system group at discharge, for specific periods adjacent to onset or ID-2. Only categories with exposed cases are shown

Time window	Body-system group	Subject	Unexposed	Exposed*	Surgery targeted by study
			No. (%)	No. (%)	OR (95% CI)
Time window 4	Eye and adjacent structures	Case	166 (99.4)	1 (0.6)	
		MC	833 (99.8)	2 (0.2)	2.50 (0.23–27.57)
		UMC	2,217 (99.7)	7 (0.3)	1.77 (0.09–10.51)
	Heart and major thoracic vessels	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	830 (99.4)	5 (0.6)	2.00 (0.39–10.31)
		UMC	2,220 (99.8)	4 (0.2)	5.75 (0.76–31.47)
	Digestive system and spleen	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	824 (98.7)	11 (1.3)	2.73 (1.01–7.37)
		UMC	2,191 (98.5)	33 (1.5)	2.22 (0.81–5.12)
	Urinary system, male genital organs and other surgery	Case	164 (98.2)	3 (1.8)	
		MC	831 (99.5)	4 (0.5)	3.75 (0.84–16.76)
		UMC	2,210 (99.4)	14 (0.6)	1.96 (0.44–6.31)
	Female genital organs	Case	87 (97.8)	2 (2.2)	
		MC	441 (99.1)	4 (0.9)	2.50 (0.46–13.65)
		UMC	1,136 (99.0)	12 (1.0)	1.92 (0.29–7.51)
	Transluminal endoscopies	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	3.51 (1.21–10.19)
		UMC	2,199 (98.9)	25 (1.1)	2.57 (0.93–6.08)
	Minor surgical procedures	Case	160 (95.8)	7 (4.2)	
		MC	833 (99.8)	2 (0.2)	17.50 (3.64–84.24)
		UMC	2,217 (99.7)	7 (0.3)	16.52 (5.34–51.15)
Time window 5	Nervous system	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	835 (100.0)	0 (0.0)	–
		UMC	2,222 (99.9)	2 (0.1)	19.40 (2.22–168.34)
	Digestive system and spleen	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	830 (99.4)	5 (0.6)	6.00 (1.83–19.66)
		UMC	2,211 (99.4)	13 (0.6)	6.01 (2.03–15.94)
	Musculoskeletal system	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	1.12 (0.23–5.33)
		UMC	2,205 (99.1)	19 (0.9)	1.21 (0.19–4.32)
	Skin	Case	166 (99.4)	1 (0.6)	
		MC	833 (99.8)	2 (0.2)	2.50 (0.23–27.57)
		UMC	2,223 (100.0)	1 (0.0)	24.31 (0.95–622.5)
	Transluminal endoscopies	Case	164 (98.2)	3 (1.8)	
		MC	828 (99.2)	7 (0.8)	2.14 (0.55–8.29)
		UMC	2,215 (99.6)	9 (0.4)	3.81 (0.82–13.32)
	Minor surgical procedures	Case	149 (89.2)	18 (10.8)	
		MC	834 (99.9)	1 (0.1)	90.0 (12.01–674.2)
		UMC	2,222 (99.9)	2 (0.1)	165.1 (44.84–1,070)

M. Matched control; UMC. Unmatched control

ORs for comparisons with unmatched controls were adjusted for age, sex and country.*

At least one registered procedure

Table IV. Associations for surgery by contacted tissue/structure, registered at discharge for specific periods adjacent to onset or ID-2. Only categories with exposed cases are shown

Time window	Tissue/structure group	Subject	Unexposed No. (%)	Exposed* No. (%)	Surgery targeted by study OR (95% CI)
Time window 4	Lymph nodes	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	831 (99.5)	4 (0.5)	2.50 (0.46–13.72)
		UMC	2,216 (99.6)	8 (0.4)	3.13 (0.72–13.69)
	Blood vessels	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	828 (99.2)	7 (0.8)	1.46 (0.33–6.48)
		UMC	2,217 (99.7)	7 (0.3)	3.88 (0.82–18.34)
	Anterior ophthalmic structures	Case	166 (99.4)	1 (0.6)	
		MC	833 (99.8)	2 (0.6)	2.50 (0.23–27.77)
		UMC	2,217 (99.7)	7 (0.3)	1.77 (0.24–13.29)
	Skeletal muscle	Case	164 (98.2)	3 (1.8)	
		MC	813 (97.4)	22 (2.6)	0.68 (0.20–2.29)
		UMC	2,169 (97.5)	55 (2.5)	0.57 (0.17–1.89)
	Peritoneum	Case	162 (97.0)	5 (3.0)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	2.78 (0.93–8.32)
		UMC	2,194 (98.7)	30 (1.3)	2.13 (0.80–5.66)
	Other tissues	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	3.51 (1.24–9.96)
		UMC	2,190 (98.5)	34 (1.5)	2.02 (0.83–4.93)
Time window 5	Brain	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	835 (100.0)	0 (0.0)	
		UMC	2,223 (100.0)	1 (0.0)	36.35 (1.86–711.57)
	Dura mater	Case	165 (98.8)	2 (1.2)	
		MC	835 (100.0)	0 (0.0)	
		UMC	2,223 (100.0)	1 (0.0)	36.35 (1.86–711.57)
	Lymph nodes	Case	166 (99.4)	1 (0.6)	
		MC	831 (99.5)	4 (0.5)	1.25 (0.14–11.26)
		UMC	2,218 (99.7)	6 (0.3)	2.07 (0.28–15.05)
	Skeletal muscle	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	825 (98.8)	10 (1.2)	3.13 (1.13–8.65)
		UMC	2,196 (98.7)	13 (2.76)	2.76 (1.11–6.89)
	Peritoneum	Case	161 (96.4)	6 (3.6)	
		MC	832 (99.6)	3 (0.4)	10.00 (2.49–40.15)
		UMC	2,210 (99.4)	14 (0.6)	5.50 (2.07–14.66)
	Other tissues	Case	166 (99.4)	1 (0.6)	
		MC	826 (98.9)	9 (1.1)	0.56 (0.07–4.41)
		UMC	2,214 (99.6)	10 (0.4)	1.66 (0.19–14.86)

M. Matched control; UMC. Unmatched control

ORs for comparisons with unmatched controls were adjusted for age, sex and country.

* At least one registered procedure

Table V. Late preclinical and clinical patterns of surgical history for sCJD cases. Rubrics of surgical procedures significantly more frequently conducted in cases than in controls during the year preceding clinical onset* and during the period from onset to death, by body-system or tissue/structure group.

Time window and body-system or tissue group	Number of SP codes	Codes	Rubric	Stay duration in days (*mean)
Time window 4				
Digestive system and spleen	1	JGA05	Endoscopic polypectomy in rectum	1
	1	JDB10	Percutaneous gastrostomy	12
	1	JAB30	Repair of inguinal hernia using prosthetic material	4
	2	5353, JKA21	Laparoscopic cholecystectomy	2*
	1	JGB10	Partial proctectomy and end colostomy	86
	1	JHA00	Anal or perianal incision	90
Heart and major thoracic vessels	1	FMD10	Replacement of aortic valve using biological prosthesis	8
	1	FNC10	Aorto-coronary venous bypass with single distal anastomosis	8
	1	FXB00	Intraoperative partial cardiopulmonary bypass	8
	1	FNG00	Dilatation of coronary artery	1
Transluminal endoscopies	4	UJD02	Gastroscopy	16
	2	UJF32	Coloscopy	23
	2	UJF42	Flexible sigmoidoscopy	1
	2	9006	Cystoscopy	10
Minor surgery	6	TAB00	Lumbar puncture	15
	1	TJJ00	Percutaneous needle biopsy of liver	34
	1	TPH20	Insertion of central venous catheter through subclavian or brachiocephalic vein	1
Other tissue	1	KJGA05	Endoscopic polypectomy in rectum	1
	1	KKED22	Transurethral resection of prostate	7
	1	KLCA13	Curettage of cervix and body of uterus	2
	1	KKCD02	Transurethral resection of bladder	4
	1	JHA00	Anal or perianal incision	90
	1	7280	Curettage of uterus for biopsy or as therapy	2

.../....

Table V (contin.). Late preclinical and clinical patterns of surgical history for sCJD cases. Rubrics of surgical procedures significantly more frequently conducted in cases than in controls during the year preceding clinical onset and the period from onset to death, by body-system or tissue/structure group

Time window and body-system or tissue group	Number of SP codes	Codes	Rubric	Stay duration in days (*mean)
Time window 5				
Nervous system	1	AAA10	Biopsy through craniotomy	2
	1	AAF00	Ventriculostomy	2
Digestive system and spleen	4	JDB10	Percutaneous gastrostomy	17*
	1	JDB00	Gastrostomy	30
	1	4644	Excision of sigmoid colon	10
				22
Transluminal endoscopies	2	UJD02	Gastroscopy	18
	1	4042	Laparoscopy	10
	1	UKC02	Cystoscopy	2
Minor surgery	21	330,TAB00	Lumbar puncture	38
	1	TPW10	Implantation of vascular injection port	37
Brain	1	KAAA10	Biopsy via craniotomy	2
	1	AAF00	Ventriculostomy	2
Dura mater				2
	1	KAAA10	Biopsy via craniotomy	2
	1	AAF00	Ventriculostomy	2
Peritoneum	4	JDB10	Percutaneous gastrostomy	17
	1	JDB00	Gastrostomy	30
	1	4644	Excision of sigmoid colon	10
	1	4042	Laparoscopy	10

*For TW-4, heart and major vessel surgical procedures in cases are also listed.

Mean duration was calculated regardless of whether or not procedures were performed during the same hospital stay.

Certain surgery not significantly associated with sCJD but present in discharges post-cystoscopy, e.g., *percutaneous removal of calculus from kidney or urether*, was not listed here.

FIGURE 1.

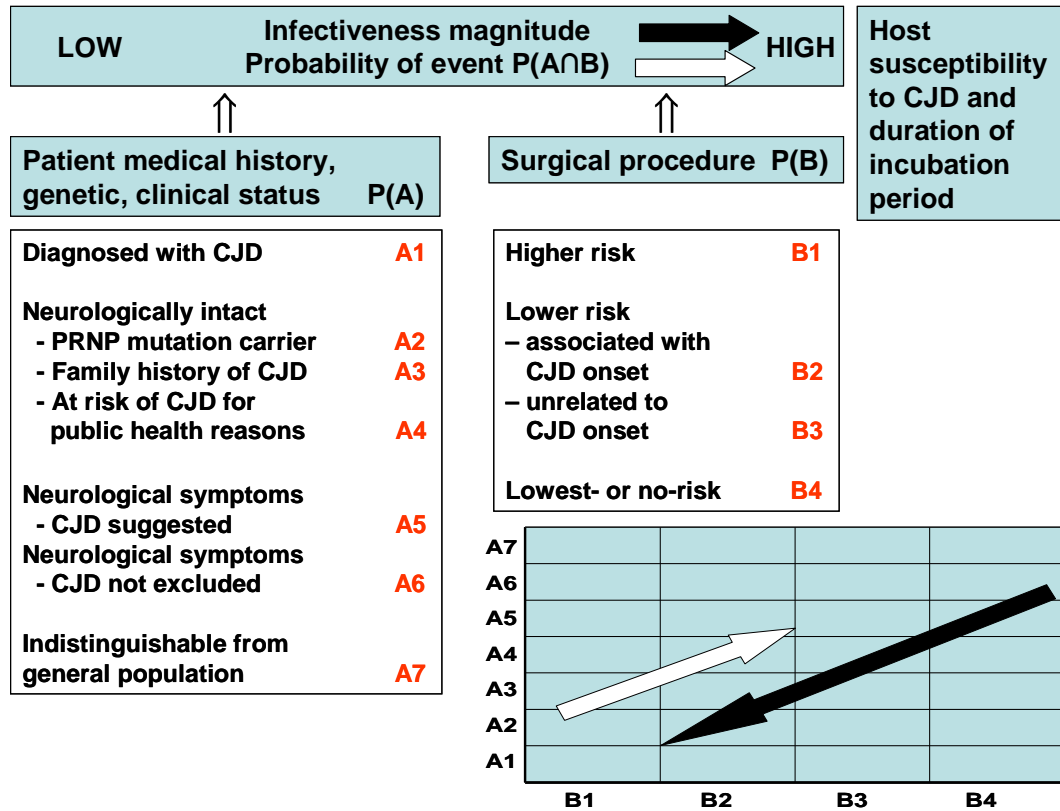


FIGURE 2.

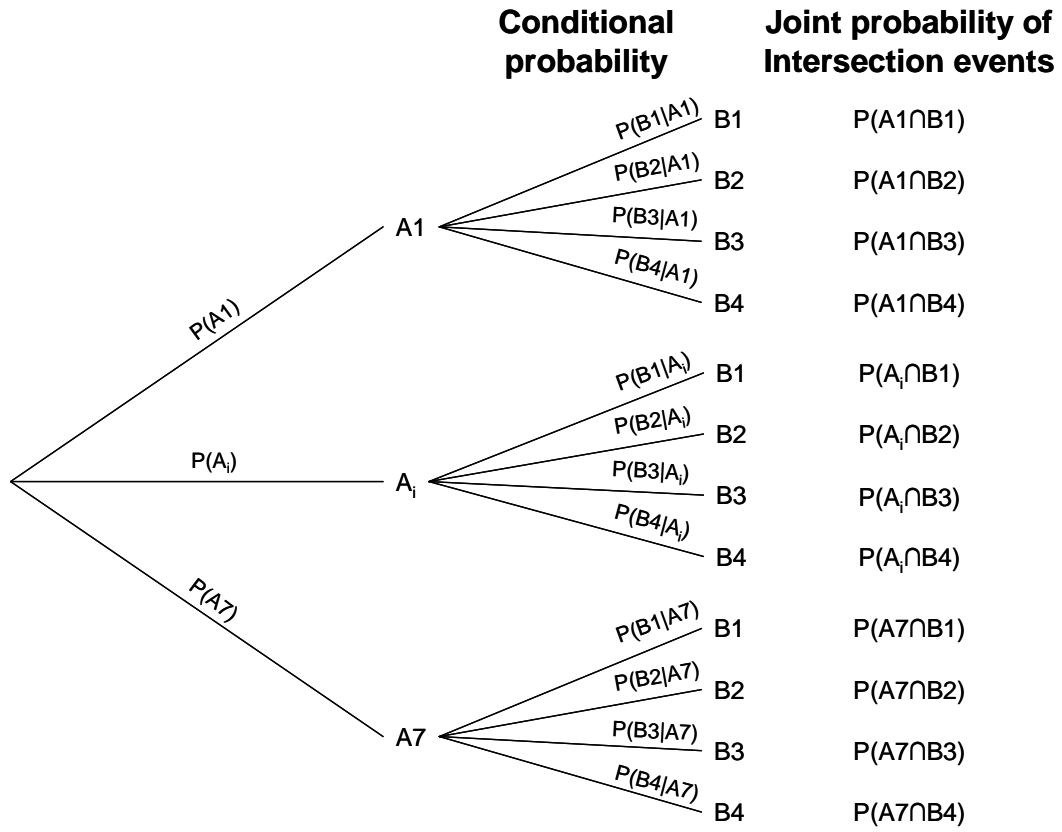


FIGURE 3.

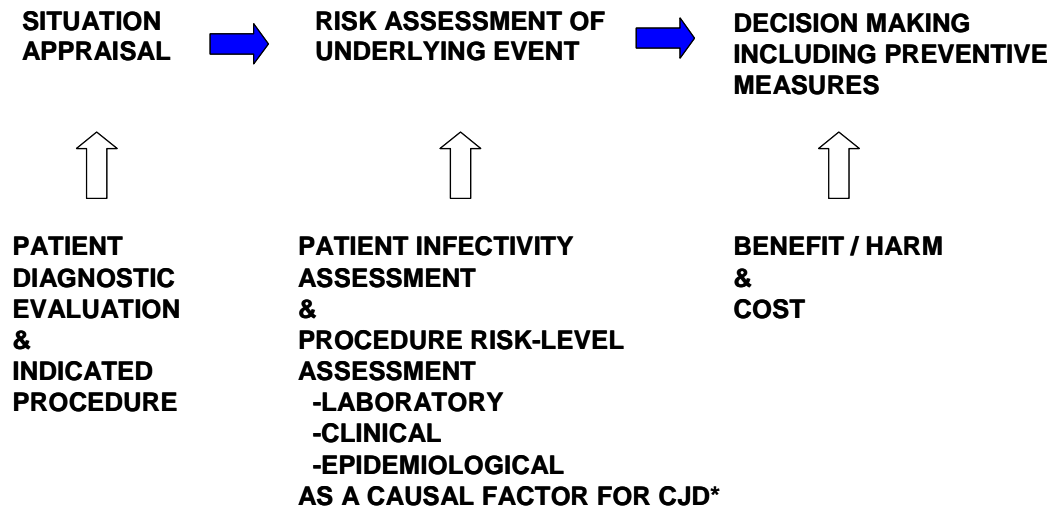


FIGURE 4.

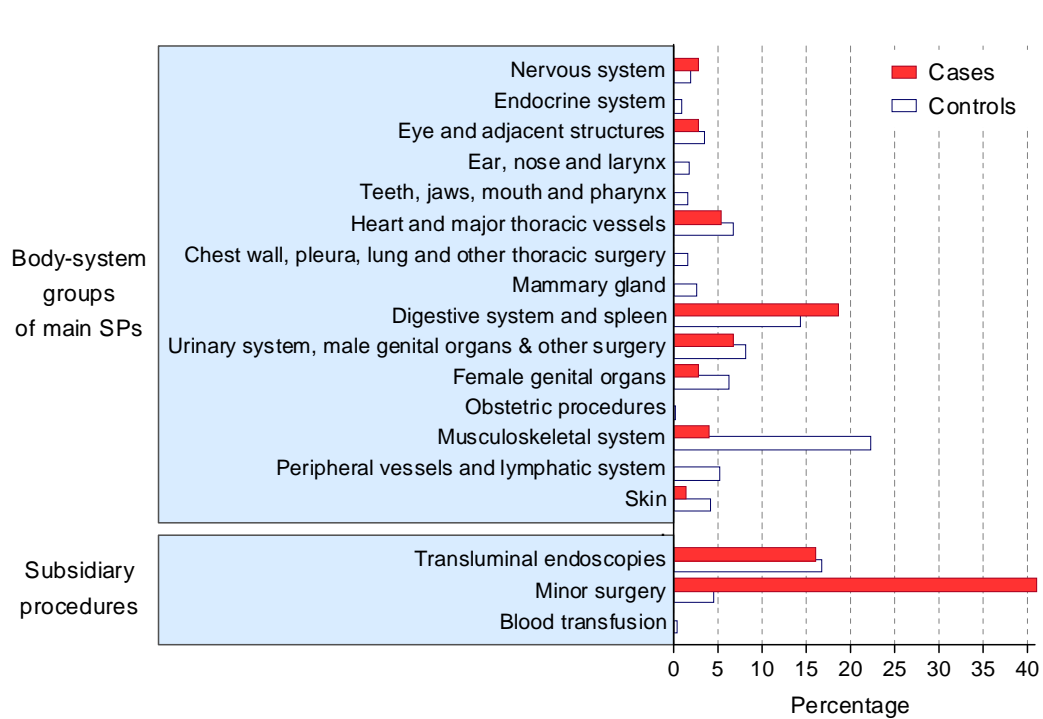


FIGURE 5.

